



Boy Kısaliğı ile Başvuran Kleidokranial Displazi Tanısı Alan Bir Olgu

Cleidocranial Dysplasia Presenting with Short Stature: A Case Report

Hale Ünver Tuhan¹, Gönül Çatlı¹, Ahmet Anık¹, Özge Aksel¹, Ayhan Abacı¹, Ece Böber¹, Derya Erçal²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Kleidokranial displazi iskelet anomalileri ile karakterize otozomal dominant kalıtılan genetik bir hastalıktır. Fontanelerin kapanmasında gecikme, klavikulanın yetersiz gelişmesi, geniş simfizis pubis, dar pelvis, boy kısaliğı temel klinik bulgularıdır. Bu olgu raporunda, boy kısaliğı ile başvuran kleidokranial displazili 7,5 yaşında bir olgu sunulmuştur. *The Journal of Pediatric Research 2014;1(2):92-4*

Anahtar Kelimeler: Kleidokranial displazi, boy kısaliğı, fontanelerin geç kapanması, klavikula aplazisi

ABSTRACT

Cleidocranial dysplasia is an autosomal dominantly inherited disease, which is characterized with skeletal abnormalities. Late closure of fontanelles, clavicular agenesis, large symphysis pubis, narrow pelvis and short stature are the main clinical findings. Here, we report a 7.5 years old male who presented with short stature and diagnosed with cleidocranial dysplasia. *The Journal of Pediatric Research 2014;1(2):92-4*

Key Words: Cleidocranial dysplasia, short stature, late closure of fontanelles, agenesis of clavícula

Giriş

Kleidokranial displazi fontanelerin kapanmasında gecikme, kranial sütürlerin açık kalması, klavikulanın yetersiz veya hiç gelişmemesi, sayıca fazla küçük dişler, geniş simfizis pubis, dar pelvis, boy kısaliğı ve diğer iskelet anomalileri ile karakterize nadir görülen otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır (1,2). Gecikmiş fontanel ve sütür kapanması frontal çukukluğa neden olur. Hastalığın kliniğı hafif etkilenmiş dental anomalilerden sringomyeli gibi ciddi düzeyde etkilenmiş klinik bulgular ile karakterize olabilir (3,4). Hastalıktaki temel sorun osteoblast, kemik ve diş oluşumunda ve diş hücrelerinin farklılaşmasından sorumlu olan kromozom 6p21 üzerinde haritalanmış runt ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (RUNX2) mutasyonudur (5).

Bu olgu raporunda, boy kısaliğı ile başvuran fizik muayene ve radyolojik bulguları kleidokranial displazi ile uyumlu olan 7,5 yaşında bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Boy kısaliğı nedeni ile genel pediatri polikliniğine başvuran, dismorfik klinik bulguları nedeniyle çocuk genetik bölümü tarafından değerlendirilen 7,5 yaşında erkek hasta boy kısaliğı saptanması üzerine kliniğimize yönlendirildi. Özgeçmişinden, zamanında sezeryan ile 2200 gr doğduğu, geçirdiğı önemli hastalık olmadığı, bir yaşına kadar düzenli D vitamini profilaksisi aldığı, dişlerinin zamanında çıktığı, motor gelişiminin yaşına göre normal olduğu öğrenildi. Soygeçmişinden, anne ve babasında akrabalık olmadığı, annesinde de benzer klinik bulgular olduğu ve dört yaşında sağlıklı bir kız kardeşi olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde, Ağırlık:15,3 kg (<3p, SDS: -4,2), boy:106,7 cm (<3p, SDS -3,4), pektus eksavatus, göğüs kafesinde çukukluk, çomak parmağı olan olgunun ön fontanelinin 2x2 cm palpabl, kol fleksiyon ve abduksiyonunun sınırsız olduğu saptandı (Resim

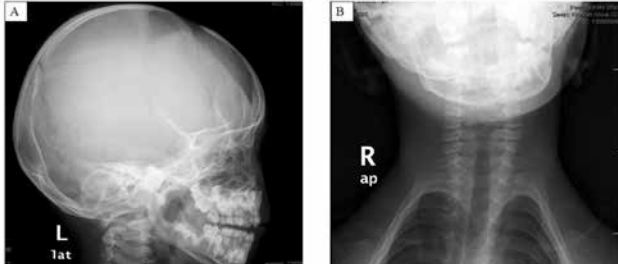
Yazışma Adresi/ Address for Correspondence

Dr. Hale Ünver Tuhan, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 412 60 76 E-posta: halenvr@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 14.01.2014 Kabul tarihi/ Accepted: 04.03.2014



Resim 1. Hastanın görünümü: Omuzlar orta hatta birbirine değecek kadar birleşme eğiliminde (klavikula agenezisi bulgusu)



Resim 2. Hastanın radyolojik bulguları (A) sütürlerin açık olduğu ve intersütürel kemik oluşumu ve (B) klavikula agenezisi gözlenmektedir

1). Klavikula palpe edilemedi. Genital muayenede testisler bilateral 2 ml, pubertal evrelemesi Tanner'e göre Evre I olarak değerlendirildi. Diğer sistem muayenesinde ilave patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde, tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, kan gazı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfatazi, 25-OH D vitamin, tiroid fonksiyon testleri normal ve doku transglutaminaz antikoru negatif olarak saptandı. Kemik surveyinde, kranial kemiklerin geri, intersütürel kemiklerin ve fontanelerin açık ve her iki klavikulanın da agenetik olduğu, uzun kemik tubulasyonunun arttığı, falanklarda anomali ve vertebral kolon spinöz süreçlerinde yarıklı olduğu rapor edildi (Resim 2). Boy kısalığı, fontanel açıklığı, klavikula yokluğu bulguları nedeni ile olgu çocuk genetik bölümü tarafından kleidokranial displazi olarak değerlendirildi.

Tartışma

Kleidokranial displazi nadir görülen kemik gelişim bozukluğudur. Kemik gelişimi farklı mekanizmalarla tamamlanmaktadır. Bunlardan biri kromozom 6p21 üzerinde lokalize olan osteoblast farklılaşmasından sorumlu RUNX2 geninin kontrolündedir. RUNX2 geni core-binding factor subunit alpha-1 (CBF-alfa-1) olarak adlandırılmaktadır. Bu gen kemik ve diş hücrelerinin farklılaşmasını sağlamaktadır. Endokondral ve intramembranöz kemik gelişimi için RUNX2 geninin fonksiyonu önemlidir (6). Kleidokranial displazide RUNX2 geninin

heterozigot mutasyonu etyolojiden sorumlu tutulmaktadır (5). Tanı karakteristik klinik ve radyolojik özelliklere göre konmaktadır. Bu olgu raporunda klinik ve radyolojik bulgular kleidokranial displazi ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Açık ön fontanel, boy kısalığı, göğüs kafesinde çıkıklık, pektus ekskavatus, klavikula yokluğu, falanks anomalileri ve vertebral kolon spinöz süreçlerinde var olan yarıklı olgunun kleidokranial displaziye uyan önemli klinik bulgularıdır.

Kleidokranial displazi otozomal dominant geçişli olmasına karşın, olguların %40'ında genetik geçiş tanımlanmamıştır (spontan mutasyon). Aynı ailede farklı fenotiplere sahip bireyler olabilir (2,7,8,9). Bu olgunun annesinde de benzer fenotipik bulgular mevcuttu.

Kleidokranial displazi ile endokrin hastalık birlikteliği nadir olarak bildirilmiştir. Literatürde konjenital hipotiroidizm, diyabet, osteogenezis imperfekta, hipofosfataziya, hipospadias, inmemiş testis bildirilen hastalıklardır (1,9-14). Boy kısalığı ve ön fontanel açıklığı sunulan olgunun en önemli klinik bulgularıdır. Doğum boyları normal olup, 4-8 yaş arasında boy 2 persentil altına düşmektedir. Bu olgularda, erkeklerde erişkin boy yaklaşık 165 cm, kız olgularda 156 cm olarak bildirilmektedir. Boy kısalığının nedenin osteoblastik farklılaşma kusuru nedeniyle epifizyal osifikasyon yetersizliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (15). Bu nedenle, iskelet displazisi altında değerlendirilen bu patolojide hastaya büyüme hormon uyarı testleri yapılmamıştır. Açık ön fontanel, hipotiroidi, rikets, hipofosfataziya, osteogenezis imperfekta, Down sendromu, Russell Silver sendromu gibi patolojilerde de gözlenmekte olup, kleidokranial dizostoz ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Bu olgunun yapılan tetkikleri ve fizik muayene bulgularına göre bu patolojilerden uzaklaşmış olup endokrin bir bozukluk saptanmamıştır.

Boy kısalığı, fontanel kapanmasında gecikme, ön kol abduksiyonu sınırsız olan olguların ayırıcı tanısında kleidokranial displazinin düşünülmesi gerektiğini bu olgu raporu ile vurgulamak istedik.

Kaynaklar

1. Chen BH, Chen LY, Jaw TH, Chao MC. Cleidocranial dysplasia: A rare case associated with congenital hypothyroidism and severe neonatal hyperbilirubinemia. Kaohsiung J Med Sci 1998; 14: 53-7.
2. Mundlos S, Otto F, Mundlos C, Mulliken JB, Aylsworth AS, Albright S, Lindhout D, Cole WG, Henn W, Knoll JH, Owen MJ, Mertelsmann R, Zabel BU, Olsen BR. Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. Cell 1997; 89: 773-9.
3. Mundlos S. Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. J Med Genet 1999; 36: 177-82.
4. Vari R, Puca A, Meglio M. Cleidocranial dysplasia and syringomyelia. Case report. J Neurosurg Sci 1996; 40: 125-8.
5. Yoshida T, Kanegane H, Osato M, Yanagida M, Miyawaki T, Ito Y, Shigesada K. Functional analysis of RUNX2 mutations in Japanese patients with cleidocranial dysplasia demonstrates novel genotype-phenotype correlations. Am J Hum Genet 2002; 71: 724-38.
6. Chen S, Santos L, Wu Y, Vuong R, Gay I, Schulze J, Chuang HH, MacDougall M. Altered gene expression in human cleidocranial dysplasia dental pulp cells. Arch Oral Biol 2005; 50: 227-36.

7. Tanaka JLO, Ono E, Filho EM, Castilho JCM, Moraes LC, Moraes ME. Cleidocranial dysplasia: importance of radiographic images in diagnosis of the condition. *J Oral Sci* 2006; 48: 161-6.
8. McNamara CM, O’Riordan BC, Blake M, Sandy JR. Cleidocranial dysplasia: radiological appearances on dental panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol* 1999; 28: 89-97.
9. Garg RK, Agrawal P. Clinical spectrum of cleidocranial dysplasia: a case report. *Cases J* 2008; 1: 377.
10. Olszowska L. A case of coexistence of diabetes with craniocleidal dysostosis. *Pediatr Pol* 1970; 45: 1105-8.
11. McGinnis M, Mullen JO. Congenital pseudoarthrosis of the tibia associated with cleidocranial dysostosis and osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop* 1987; 220: 228-32.
12. Morava E, Karteszi J, Weisenbach J, Caliebe A, Mundlos S, Mehes K. Cleidocranial dysplasia with decreased bone density and biochemical findings of hypophosphatasia. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 619-22.
13. Vitetta M, Caliri F. Clinical study on Bourneville’s disease associated with cranial dysostosis and cryptorchidism. *Rass Neuropsichiatr* 1961; 15: 449-72.
14. Cogulu O, Munanoglu D, Karaca E, Onay H, Ozkinay F. Cleidocranial dysplasia with new additional findings. *Genet Counsel* 2004; 15: 229-231.
15. Mundlos S. Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. *J Med Genet* 1999; 36: 177-82.