

# Kleidokranial Disostozis Sendromlu Bir Olgu

## A Case with Cleidocranial Dysplasia Syndrome

Dr. Zahide YALAKI,<sup>a</sup>  
Dr. Rukiye DAMLAPINAR,<sup>a</sup>  
Dr. Zuhal CANDEMİR,<sup>b</sup>  
Dr. Yıldız DALLAR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
<sup>b</sup>Genetik Bölümü,  
Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 05.01.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 13.04.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Zahide YALAKI  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
dr\_zahide@yahoo.com

**ÖZET** Kleidokranial Disostozis Sendromu (KKD), kranial sütürlerin kemikleşmesinde gecikme, hipoplastik veya aplastik klavikula, diş gelişim anomalileri ile karakterize otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. KKD geni 6p21'de yer almaktadır. Tanı, klinik ve radyolojik bulgulara dayanmaktadır. Beş yaşında erkek hasta boy kısalığı nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde kranial sütürleri açıldı, üçgen yüz görünümü, proptozis, mikrognati, yüksek damak, dişlerde maloklüzyon vardı ve yeterli sayıda diş gelişiminin olmadığı görüldü. El parmakları kısa olarak tespit edildi. Klavikulanın hipoplazik ve kemik yaşının geri olduğu saptandı. Kranial sütürlerin geç kapandığı, diş anomalileri bulunan hastalarda klavikulanın varlığı veya hipoplazik olup olmadığı kontrol edilmeli, KKD'den şüphelenilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Boy kısalığı; kleidokranial disostozis

**ABSTRACT** Cleidocranial dysplasia (CCD) syndrome, is an autosomal- dominant syndrome that is characterized by delayed ossification of the skull, aplastic or hypoplastic clavicles, and serious dental abnormalities. The CCD gene is located in 6p21. The diagnosis is based on clinical and radiologic findings. A 5-year-old boy admitted to our clinic with complaint of short length. On physical examination, cranial sutures were open. Triangle shaped face and also proptosis, micrognathia, high palate, and malocclusion were observable, and there was not enough teeth development. Clavicle was found as hypoplastic and the bone age was found rearward. CCD should be suspected in patients with delayed closure of the fontanelles and sutures, and teeth anomalies. Existence of clavicle or whether it is hypoplastic or not should be checked.

**Key Words:** Body height; cleidocranial dysplasia

**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(3):254-8**

**K**leidokranial Disostozis (KKD), kranial sütürlerin ossifikasyonunda gecikme, hipoplastik veya aplastik klavikula diş anomalileri ile karakterize, otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır.<sup>1,2</sup> Osteoblast, kemik ve diş oluşumu ile ilişkili transkripsiyon faktör 2 (RUNX2) mutasyonu ile bağlantılıdır. KKD geni 6p21'de yer almaktadır.<sup>3,4</sup> Hastalar genellikle kısa boyludur, orta yüz bölgesi küçüktür, hipertelorizm vardır. Sagittal yönde kafatası daralmış, transvers yönde genişlemiştir. Kranial sütürler açıktır. Gömülü dişler bulunur, sekonder dişlerin çıkması gecikir.<sup>5</sup>

Bu yazıda boy kısalığı nedeni ile polikliniğimize başvuran ve yapılan inceleme sonucunda KKD tanısı alan olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Beş yaşında erkek hasta boy kısalığı nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde; vücut ağırlığı: 13.5 kg (%25), boy: 95 cm (<%3) olup, kranial sütürleri açıktı, üçgen yüz görünümü, proptozis, mikrognati, yüksek damak, dişlerde maloklüzyon, hipertelorizm vardı (Resim 1 ve 2). Mental retardasyonu yoktu. Ekstremitelerde el parmakları kısa olarak tespit edildi. Özgeçmişinde özellik saptanmadı. Soy geçmişinde; anne-baba arasında akrabalık yoktu. Laboratuvar incelemesinde: Tam kan sayımında: Hb: 11 g/dl, Hct: %35.6, MCV: 82.8 fL MCH: 27.6 pg, MCHC: 33.3 g/dl, RDW: %14.5, serum demiri: 40 ug/dl, % demir saturasyonu: 9.4 (20-50), demir bağlama kapasitesi: 450 ug/dl (228-428), ferritin: 16.4 ng/ml (24-336) bulundu. Bakılan karaciğer ve böbrek fonksiyonları, çinko düzeyi normal olup, anti gliadin antikoru negatif bulundu. Endokrinolojik tetkiklerinden TSH: 3.22 mIU/mL (N: 0.35-5.6), sT3: 4.8 pg/ml (N: 2.5-4), sT4: 1.02 ng/dl (N: 0.59-1.3), FSH: 1.36 mIU/mL (N: 1-5), LH: 2.30 mIU/mL (N: 1-4), testesteron: 4.1ng/ml (N: 3-10), kortizol: 10.2 mdl (N: 5-25), IGF1: 119.9 ng/mL(N: 16-288), parathormon: 37.1 pg/ml (N: 15-88), insülin: 2.33 uIU/mL(N: 2-25), 25 dihidroksi vitamin D: 132 ng/mL (N: 0-150), 1, 25 dihidroksi vitamin D: 46 ng/mL (N: 4-150) olarak tespit edildi.

Radyolojik incelemede; direkt grafide kranial sütürlerin halen açık olduğu görüldü. Kemik yaşı Greulich-Pyle atlasına göre 2 yaş ile uyumlu bulundu. Her iki el 1. metakarpal kemikleri kısa olarak değerlendirildi (Resim 3). Üç boyutlu kranial tomografi (BT) incelemesinde kranial sütürlerin geniş olduğu görüldü (Resim 4a, 4b). Toraks grafisinde klavikulanın hipoplazik olduğu, toraksın koni şeklinde görüldüğü saptandı (Resim 5).

Yapılan ekokardiyografi, abdomen ultrasonografi, odyometrik inceleme normal olarak değerlendirildi. Genetik bölümü tarafından konsülte edilen hastanın karyotipi; 46,XY olarak bulundu. Diş hastalıkları açısından da değerlendirilen hastada, çekilen panoramik filmde gömülü dişler tespit edildi. Hastada klinik ve radyolojik bulgularla KKD düşünüldü.

Hastanın ailesinden bilgilerinin ve resimlerinin kullanılabileceğine dair bilgilendirilmiş oluru formu alınmıştır.

## TARTIŞMA

Martin ve Meckel tarafından ilk kez 18. yüzyılda tanımlanmış olan KKD, otozomal dominant geçiş gösteren bir sendromdur.<sup>6</sup> Prevalansı 1/1 000 000



RESİM 1: Hastanın önden görünüşü.



RESİM 2: Dişlerdeki maloklüzyon ve yeterli sayıda diş gelişiminin olmadığı görülmektedir.



**RESİM 3:** Hastanın el bilek grafisinde kemik yaşının geri ve 1. metakarpal kemiğin kısa olduğu görülmektedir.

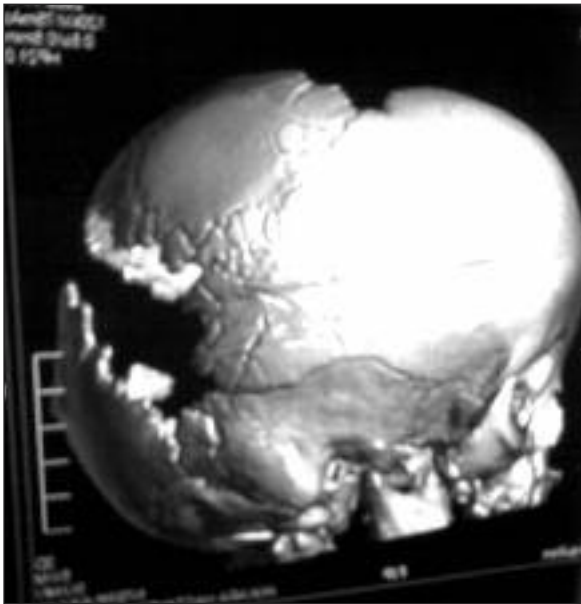
olarak bildirilmiştir.<sup>1,7</sup> Karakteristik olarak hastalarda fontanelerin kapanmasında gecikme, hipoplazik veya aplazik klavikula, diş anomalileri,

sekonder dişlerin çıkmasında gecikme, normalden fazla sayıda diş gelişimi, gömülü dişler vardır.<sup>5,6</sup>

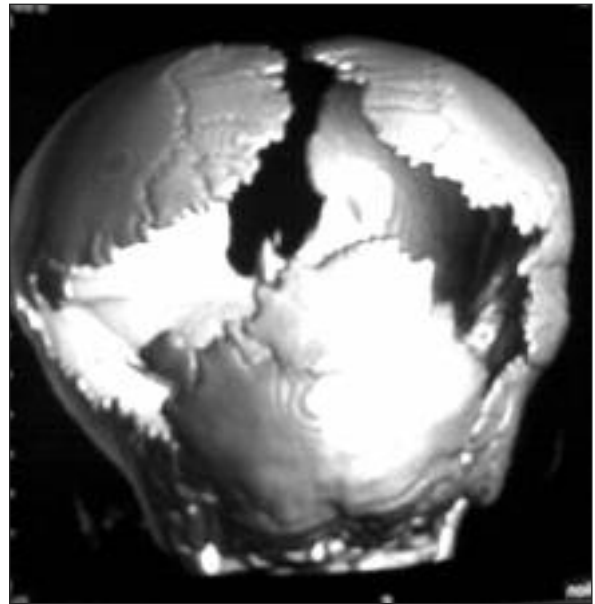
Hastaların %93.5'inde diş anomalilerine rastlanır.<sup>8</sup> Diş oluşumu ile birlikte diş hücresinin farklılaşması için gerekli olan dental laminanın rezorpsiyonu RUNX2 mutasyonu nedeni ile tam olamamakta veya gecikmekte, bu nedenle de supernümerer dişler oluşmaktadır. Sekonder dişlerin çıkması gecikir, süt dişleri uzun süre ağızda kalır.<sup>3,5</sup> Bu hastalarda izlemde ortodontik veya gerekirse cerrahi tedavi uygulanmaktadır.<sup>1,9</sup> Bizim hastamız da diş hekimliği tarafından takibe alındı.

Kleidokranial Disostozis'li hastaların en önemli bulgularından biri de kranial sütürlerin kemikleşmesinde gecikme olması, sütürlerin açık kalması ve klavikulanın aplazik veya hipoplazik olmasıdır.<sup>1,2,5,6</sup> Hastamızda üç boyutlu kranial BT'de sütürlerin açık olduğu saptandı ve klavikula hipoplazikti. Bu nedenle toraks koni görünümdeydi.

Ayrıca KKD'li hastalarda klinik olarak el parmaklarının orta falanksında kısalık, geniş simfizis pubis, çeşitli vertebral anomaliler, maksiller kemik gelişiminde gecikme,<sup>10</sup> vormian kemik oluşumu,<sup>9</sup> skolyoz<sup>10</sup> gibi kemik anomalileri de görülebilir.



a



b

**RESİM 4a, 4b:** 3Boyutlu BT'de kalvarial tüm sütürlerin açık ve sütür mesafelerinin geniş olduğu dikkati çekmektedir.



**RESİM 5:** Klavikula hipoplazik ve toraks koni görünümüdür.

Hipotiroidi, diyabet, hipospadias, inmemiş testis,<sup>2</sup> hipofosfatasya,<sup>11</sup> osteoporoz,<sup>10</sup> osteopeni,<sup>4</sup> hipofiz hipoplazisi<sup>2</sup> KKD'de eşlik edebilecek endokrinolojik bulgular olarak literatürde bildirilmiştir. Hastamızda osteoporoz ve skolyoz saptanmadı, bu açıdan takibe alındı.

Hastalarda mental gelişim genellikle normaldir.<sup>6</sup> Ancak bazı hastalarda işitme kaybı bildirilmiştir.<sup>10,12</sup>

Kleidokranial Disostozis'li hastalar genellikle çocukluk çağında boy kısalığı, gelişme geriliği, dişlerin çıkmasında gecikme nedeni ile hastaneye başvurlar. Literatürde en erken 2 yaşında boy kısalığı nedeni ile başvuran ve KKD tanısı alan hasta<sup>10</sup> bildirilmişken, en geç 20-28 yaşlarında tanı

alan olgulara da rastlanmıştır.<sup>4,10</sup> Fontanelerin geç kapanması, çocukluk çağında geniş olarak bulunması hastanın yanlışlıkla raşitizm tanısı almasına ve D vitamini kullanmasına neden olabilmektedir.<sup>4</sup>

Literatürde KKD'li ailesel vaka da bildirilmiştir.<sup>4</sup> Ancak bizim olgumuzun ailesinde başka KKD'li vaka saptanmadı.

Otozomal dominant geçişli olan sendromda son zamanlarda, ailelerinde KKD öyküsü bulunan veya KKD tanısı almış olan gebelerde yapılan prenatal USG ile erken dönemde (13 ve 15. haftada) KKD tanısı alan vakalar bildirilmiştir.<sup>13,14</sup> Prenatal USG'de fetusta geniş fontaneler, klavikulanın yokluğu, kranial kemik kalsifikasyonunda gecikme saptanmış, gebelik boyunca yakın USG kontrolleri yapılmış ve hastaların doğumdan sonra klinik bulgularla KKD tanıları doğrulanmıştır.<sup>13,14</sup> Ailelerinde KKD tanısı olan gebelerde prenatal USG erken tanıya yardımcı olabilmektedir.

Hastalar genellikle açık fontanel, maksiller hipoplazi, frontal çöküklük nedeni ile oluşan yüz görünümünden dolayı estetik ameliyat olmak isterler. Açık fontanelin kapatıldığı kraniyoplasti ameliyatları bu hastalar için ileri dönemde bir seçenek olabilir.<sup>15,16</sup>

Kleidokranial Disostozis'de tanı, klinik ve radyolojik bulgulara dayanmaktadır.<sup>1,2,6</sup> Kranial suturelerin açık olduğu, diş anomalileri bulunan hastalarda klavikulanın varlığı veya hipoplazik olup olmadığı kontrol edilmeli, KKD'den şüphelenilmelidir. Spesifik bir tedavisi yoktur. Erken tanı ile hastalarda diş anomalilerine yönelik tedavi uygulanabilir ve eşlik edebilecek çeşitli endokrinolojik bozuklukların erken tanısı, gelişebilecek osteoporoz, skolyoz açısından takip edilebilir. Ailesinde KKD tanısı olan gebelerde prenatal USG ile KKD'nin erken tanısı konulabilir.

## KAYNAKLAR

1. Suba Z, Balaton G, Gyulai-Gaál S, Balaton P, Barabás J, Tarján I. Cleidocranial dysplasia: diagnostic criteria and combined treatment. *J Craniofac Surg* 2005;16(6):1122-6.
2. Sert A, Pirgon Ö, Atabek ME. [The endocrinological findings in our cases with cleidocranial dysplasia]. *Genel Tıp Dergisi* 2007;17(1):55-8.
3. Lee MT, Tsai AC, Chou CH, Sun FM, Huang LC, Yen P, et al. Intragenic microdeletion of RUNX2 is a novel mechanism for cleidocranial dysplasia. *Genomic Med* 2008;2(1-2):45-9.
4. Pamuk ON, Mundlos S, Cakir N. Cleidocranial dysplasia in a mother and her two children. *Joint Bone Spine* 2008;75(6):725-7.
5. Mıhçı E, Kahramaner Z, Kambek S, Uğuz A, Taçoy Ş. [A case of cleidocranial dysplasia admitted with difficult breathing]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008;17(3):189-93.
6. Gonzalez GE, Caruso PA, Small JE, Jyung RW, Troulis MJ, Curtin HD. Craniofacial and temporal bone CT findings in cleidocranial dysplasia. *Pediatr Radiol* 2008;38(8):892-7.
7. Garg RK, Agrawal P. Clinical spectrum of cleidocranial dysplasia: a case report. *Cases J* 2008;1(1):377.
8. McNamara CM, O'Riordan BC, Blake M, Sandy JR. Cleidocranial dysplasia: radiological appearances on dental panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol* 1999;28(2):89-97.
9. Hemalatha R, Balasubramaniam MR. Cleidocranial dysplasia: a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2008;26(1):40-3.
10. Shen Z, Zou CC, Yang RW, Zhao ZY. Cleidocranial dysplasia: report of 3 cases and literature review. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48(2):194-8.
11. Unger S, Mornet E, Mundlos S, Blaser S, Cole DE. Severe cleidocranial dysplasia can mimic hypophosphatasia. *Eur J Pediatr* 2002;161(11):623-6.
12. Mata Zubillaga D, Lapeña López de Armentia S. [Cleidocranial dysostosis. A review of 11 cases in five generations]. *An Pediatr (Barc)* 2008;69(2):162-6.
13. Hermann NV, Hove HD, Jørgensen C, Larsen P, Darvann TA, Kreiborg S, et al. Prenatal 3D ultrasound diagnostics in cleidocranial dysplasia. *Fetal Diagn Ther* 2009;25(1):36-9.
14. Hove HD, Hermann NV, Jørgensen C, Kreiborg S, Sundberg K. An echo-poor spine at 13 weeks: an early sign of cleidocranial dysplasia. *Fetal Diagn Ther* 2008;24(2):103-5.
15. Kang N, Kim SZ, Jung SN. Correction of depressed forehead with BoneSource in cleidocranial dysplasia. *J Craniofac Surg* 2009;20(2):564-6.
16. McGuire TP, Gomes PP, Lam DK, Sándor GK. Cranioplasty for midline metopic suture defects in adults with cleidocranial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(2):175-9.