

Solunum Sıkıntısı ile Başvuran Kleidokraniyal Displazi'li Bir Olgu

A Case of Cleidocranial Dysplasia Admitted with Difficult Breathing

Dr. Ercan MIHÇI,^{a,b}
Dr. Zela KAHRAMANER,^a
Dr. Sevgi KAMBEK,^c
Dr. Ayşen UĞUZ,^{a,d}
Dr. Şükran TAÇOY^{a,b}

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bPediyatrik Genetik BD,
^cPediyatrik Allerji ve İmmunoloji BD,
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
ANTALYA
^dPedodonti AD,
Cumhuriyet Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi, SİVAS

Geliş Tarihi/Received: 26.01.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 02.04.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ercan MIHÇI
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Pediyatrik Genetik BD,
ANTALYA
emihci@akdeniz.edu.tr

ÖZET Kleidokraniyal displazi, otozomal dominant kalıtılan, Transkripsiyon Faktör Core-Binding Faktör Alfa-1 genindeki bir mutasyonun neden olduğu nadir bir iskelet displazisidir. Kleidokraniyal displazi, kafa suturelarında büyük ve süregen açıklık, yüz orta hattında hipoplazi, kalıcı dişlerin sürmemesi, fazladan dişler, klavikuların hipoplazisi veya aplazisi ve diğer malformasyonlarla karakterizedir. Biz bu yazıda, gece soluk alıp vermede güçlük şikayetinden dolayı getirilen 10 yaşında kleidokraniyal displazili bir erkek hastayı sunduk. Fizik muayenesinde geniş ön fontanel, frontal belirginlik, yüksek ve dar damak, stridor, nazal kavitede darlık, her iki klavikulada hipoplazi ve dar toraks görüldü. Hasta hem sık rastlanmayan başvuru nedeni ile, hem de Kleidokraniyal displazinin tüm bulgularına sahip olmasından dolayı sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Kleidokraniyal displazi, solunum

ABSTRACT Cleidocranial dysplasia, inherited autosomal dominant, is a rare skeletal dysplasia caused by a mutation in the gene for transcription factor Core-Binding Factor Alfa-1. Cleidocranial dysplasia is characterized by large and persistently open skull sutures, hypoplastic midface, lack of eruption of permanent teeth, supernumerary teeth, hypoplastic or aplastic clavicles, and multiple other malformations. We present here a 10 year-old male patient with Cleidocranial dysplasia who was admitted due to difficulty of breathing at nights. Physical examination revealed large anterior fontanel, frontal bossing, stridor, narrow nasal cavity, high and narrow palate, bilateral hypoplastic clavicles and narrow thorax. The case was presented due to both unusual admission and having full clinical findings of Cleidocranial dysplasia.

Key Words: Cleidocranial dysplasia, respiration

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008;17:189-193

Kleidokraniyal displazi (CCD)(OMIM 119600); otozomal dominant kalıtım gösteren, hem membranöz hem de endokondral kemiklerden kaynaklanan anormallikleri içeren iyi bilinen bir kemik displazisidir.^{1,2} CCD yaklaşık 200.000'de bir sıklıkla görülür ve bu olguların %20-40'ında yeni mutasyon ve germline mozaikizm mevcuttur.^{3,4}

CCD'de kısa yapı, fontanel kapanmasında gecikme, erişkin çağa kadar devam eden ön fontanel açıklığı, frontal-parietal kabarıklık, midfasial hipoplazi, mikrognati, sağırılık, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, damak

yarığı, dar ve yüksek damak, geçici ve kalıcı dişlerin çıkmasında gecikme, mine hipoplazisi ve retansiyon kistleri, erken çocukluk döneminde respiratuar distres, hipoplastik veya aplastik klavikula, küçük skapula, dar toraks, omuzları birbirine kolayca yaklaştırma, kısa kaburga, osteosklerozis, kalvarial kalınlaşma, frontal ve paranasal sinuslerin yokluğu veya hipoplazisi, geniş foramen magnum, kifoz, skolyoz, spondilolizis, geniş simfizis pubis, coxa vara deformitesi, pubik kemik mineralizasyonunda gecikme, geniş femur başı, kısa femur boynu, brakidaktili, uzun ikinci metakarpal kemik, ikinci ve beşinci parmak kısa orta falanks, syringomyeli ile karakterizedir.⁵ Ayrıca nadiren atnal böbrek, hipospadiyas ve inmemiş testis sendroma eşlik edebilir.⁶

Kleidokraniyal displazi 6. kromozomun kısa kolu 21. bölgesinde bulunan runt transkripsiyon gen ailesinin üyesi olan Core-Binding Factor Alfa-1 (CBFA1) genindeki mutasyon sonucunda oluşur.⁷⁻⁹

Bu olgu sunumu, soluk alıp verme güçlüğü ile başvurup, nadir bir iskelet displazisi olan CCD tanısı alan hastanın klinik bulgularını vurgulamak amacıyla sunuldu.

OLGU SUNUMU

On yaşında erkek hasta, geceleri soluk alıp vermede güçlük, boy uzamasında ve diş gelişimindeki gerilik şikayeti ile getirildi. Öyküsünden, aralarında akrabalık tariflenmeyen sağlıklı anne ve babanın üçüncü çocuğu olduğu ve prenatal hikayesinde ve soygeçmişinde özellik olmadığı öğrenildi. Natal ve postnatal hikayede normal vaginal yol ile 41. gebelik haftasında 3200 g doğum ağırlığında mekonyumla boyalı doğduğu ve mekonyum aspirasyonu nedeniyle yenidoğan döneminde yatırılarak tedavi edildiği, 7 aylıktan itibaren fontanelin geniş olması ve gelişme geriliği nedeniyle izlendiği öğrenildi. Nöromotor gelişimi normal sınırlarda idi. Aile tarafından çabuk yorulduğu, geceleri ağzı açık uyuduğu, horladığı ve soluk alıp vermede güçlük çektiği ifade edilmekteydi.

Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 28,5 kg (10-25. persentil), boy 127 cm (3-10. persentil), baş çevresi 53 cm (50-75. persentil) olarak ölçüldü. Genel durumu iyi, frontal belirginlik mevcut olup, ön

fontanel 2x2 cm normal bombelikte, dar ve yüksek damak, gingival hiperplazi, dişlerde yerleşim kusuuru, burun kökü basık, hipertelorizm, üçgen ağız, uzun filtrum, rinoskopide nazal kavite geriye doğru dar, linea alba tespit edildi (Resim 1). Her iki akciğer oskültasyonunda solunum sesleri doğal olarak saptandı. Solunum fonksiyon testlerinde obstrüktif bir bulguya rastlanmadı. Her iki omuz arası mesafe kısa, toraks dardı. Brakidaktili, parmak distalleri kısa, displastik ve öne dönük tırnaklar mevcuttu. Her iki omuzu rahatlıkla birbirine değdirilebiliyordu ve klavikula palpe edilemedi (Resim 2). Tüm eklemlerde hiperekstansibilite saptandı.

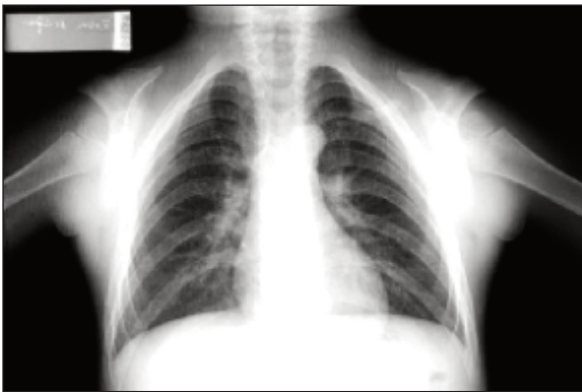
Olgunun radyolojik incelemesinde; kafa grafisinde kalvaryal suturlar açık ve geniş, bilateral maksiller sinüs hipoplazik saptandı. Bilateral klavikula grafisinde: sağ klavikula 1/3 proksimal, sol klavikula 2/3 distal kesimden itibaren izlenmemekte (bilateral klavikula hipoplazisi) idi (Resim 3). Bilateral ön kol grafisinde bilateral radius ve ulnada dışa doğru eğilme mevcuttu. Bilateral el grafisi: her iki el metakarpal ve falanksların epifizleri izlendi ve bilateral 2. metakarp tabanında aksesuar epifiz ve distal falankslar hipoplazik saptandı (Resim 4). İki yönlü dorsal grafide üst torakal vertebralarda spina bifida, vertebralarda bikonveks görünüm mevcuttu (Resim 3). Pelvis grafisinde simfizis pubis geniş, asetabular kemiklerde birleşme izlenmemekteydi ve koksa valga tespit edildi (Resim 5). Vertebral ve kranial magnetik rezonans görüntülemesinde, korpus kallozum gövde kesimi



RESİM 1: Hastanın yüz görünümü.



RESİM 2: Omuzların birbirine yakın yerleşimi.



RESİM 3: Bilateral klavikula hipoplazisi radyolojik görünümü.

posterioru minimal ince, buna sekonder lateral ventrikül hornları belirgin saptandı. Diş hekimi muayenesinde: hastada maksiller vertikal boyutun

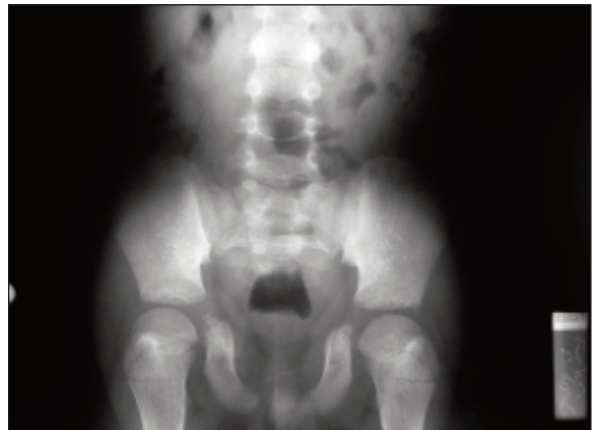
kısa olmasına bağlı olarak openbite (ön açılı kapanış) görülmesine rağmen mandibular prognatizm gözlenmemekte idi. Hastada fazladan diş rastlanmadı. Daimi dentisyonda sürme gecikmesi görüldü. Hasta 10 yaşında olmasına rağmen sadece sağ alt birinci keser diş sürmüştü ve radyografik olarak sol üst 6 numaralı dişin sürmesinde gecikme tespit edildi. Ayrıca radyografide 8 numaralı dişlerin germeleri gözlenmemekte idi (Resim 6). Anadonti ve malforme diş rastlanmadı ve hastanın üst santal keser dişlerinde ve alt-üst molar dişlerinde çürük tespit edildi.

TARTIŞMA

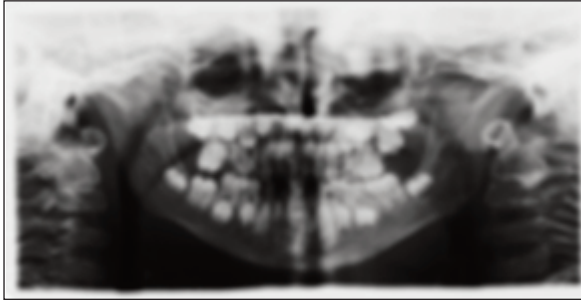
Hasta atipik yüz görünümü, muayenede saptanan ve radyolojik olarak doğrulanan geniş ön fontanel, klavikula hipoplazisi, dişlerde gelişim kusuru, el



RESİM 4: Her iki elde distal falanksta aksesuar epifizler.



RESİM 5: Pelvis grafisinde simfizis pubis geniş, asetabular kemiklerde birleşme izlenmemekte ve kokska valga.



RESİM 6: Radyografik olarak sol üst 6 numaralı dişin sürmesinde gecikme ve 8 numaralı dişlerin germleri gözlenmemekte.

distal falankslarında radyolojik olarak saptanan hipoplazi ve diğer bulguları nedeniyle Kleidokranial dizostozis ile uyumlu bulundu.

Kleidokranial dizostozis (OMIM 119600) Osteodentin Dysplasi, Mutasyonel Dysostosis ve Marie-Sainton Sendromu olarak da bilinen, dental belirgin bulgulara sahip otozomal dominant kalıtım özelliği gösteren nadir bir iskelet sistemi patolojisidir. Hastalıktan sorumlu genin 6. kromozomun kısa kolunun 21. bölgesinde bulunduğu bilinmektedir (CBFA1 geni). CCD, transkripsiyon faktörlerinin mutasyonuna bağlı kemik displazisi ile sonuçlanan üç hastalıktan biridir. Kampomelik displazi ve Nail-Patella sendromu, diğer transkripsiyon faktörü mutasyonuna bağlı hastalıklardır.⁷⁻⁹

CCD'li hastalarda kraniyal suturlerin ve fontanelerin geç kapanması, klavikulada aplazi veya hipoplazi, klavikula patolojisi nedeniyle omuzların düşük olması ve omuzları kolayca birbirine yaklaştırma, simfizis pubis aralığında genişlik, el falankslarında hipoplazi, diş anomalileri (yapı, sayı ve yerleşim), vertebral anomaliler sık bulunur. Hastalığın ayırıcı tanısında piknodizostozis, mandibuloakral displazi ve Yunis-Varon sendrom göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁰ Hastamızda piknodizoste görülen kırıklara eğilim, kemiklerde sklerozis ve akroosteolizis bulgusu, mandibuloakral displazide görülen atrofik cilt, displastik tırnak, alopesi ve fasiyal hipoplazi yoktu. Yunis-Varon sendromunda görülen mikrosefali, displastik kulaklar, intauterin gelişme geriliği, el ve ayak parmaklarının agenezisi ve hipoplazisi saptanmadı. Kleidokraniyal displazili

hastalarda syringomyeli sık eşlik eden patolojilerdir, olgumuzda bunu değerlendirmek için yapılan spinal magnetik rezonans görüntüleme normal sınırlardaydı.

Kleidokraniyal displazide, fazla sayıda dişler, anormal diş erüpsiyonu, diş hipoplazisi ve hücresele sementum oluşumunda azlık sık bildirilen diş patolojileridir.¹¹ Richardson ve Deussen¹² CCD'li 17 hastada sefalometrik analiz uygulamışlar ve bu hastalarda artan mandibular uzunluk nedeniyle mandibular prognatizm ve vertikal olarak maksillerin daha kısa olmaya eğimli olduğunu göstermişlerdir. Hastamızda maksiller vertikal boyutun kısa olmasına bağlı ön açılı kapanış görülmesine rağmen mandibular prognatizm gözlenmemiştir. CCD'li çocuklarda dentisyonun gelişimi gecikmektedir. Önemli ayırıcı özelliklerinden birisi de fazla sayıda dişlerin bulunmasıdır. Süt ve fazla sayıdaki dişler çekilse bile daimi dentisyonun, ortodontik uygulama olmadan erüpsiyonu sıklıkla gecikmektedir ve düzensizdir.¹³ Jensen ve Kreiborg^{14,15} CCD'li 19 hastada yaptıkları çalışmalarda fazla sayıdaki dişlerin formasyonunun oluşma zamanı ve lokalizasyonu ile ilgili bilgi sağlamışlardır. Bizim hastamızda fazla sayıda dişe rastlanmamış fakat daimi dentisyonda sürme gecikmesi görülmüştür. Hasta 10 yaşında olmasına rağmen sadece sağ alt birinci keser diş sürmüş ve radyografik olarak sol üst 6 numaralı dişin sürmesinde gecikme tespit edilmiştir. Ayrıca radyografide 8 numaralı dişlerin germleri gözlenmemiştir.

Kleidokraniyal displazili hastaların hafif veya orta derecede boy gelişim kusuru olmasına rağmen sıklıkla mental gelişimleri normaldir. Hastamızın da okul başarısı iyiydi. Kleidokraniyal displazili hastalarda erken çocukluk döneminde toraks darlığı nedeniyle tekrarlayan alt solunum yolu infeksiyonuna bağlı problemlere sık rastlanmaktadır.

Olgumuzda toraks darlığı olmakla birlikte, çocukluk çağının erken döneminde solunum sıkıntısı öyküde bahsedilmemektedir. Olgumuzdaki solunum sıkıntısı üst solunum yolu kaynaklıydı ve daha çok geceleri olmaktadır. Hastamızda gözlenen stridor, rinoskopide saptanan nazal kavite darlığı, ağzı açık uyuma, horlama yakınması ve akciğer oskültasyonunun normal sınırlarda olması üst solu-

num yolu obstrüksiyonunu desteklemektedir. Sap-tanan üst solunum yolu obstrüksiyonunun ne-denin burun malformasyonu ve burun kökü depresyonu olduğu düşünülmektedir. Çocuklarda nazal obstrüksiyonun en sık nedenlerinden adeno-id hipertrofi rinoskopi ile dışlanmıştır. Yine gece-leri solunum sıkıntısına neden olan bronşiyal astım klinik bulgular ve solunum fonksiyon testleri ile dışlanmıştır.

Aile bireylerinin CCD yönünden değerlendirilmesinde benzer olguya rastlanmadı. Hastamızda yeni bir mutasyon sonucunda CCD'nin gelişmiş olabileceği düşünüldü.

Olgumuz, başvuru şikayeti ve bu şikayete ne-den olan altta yatan nadir bir iskelet displazisi ol-masının yanısıra CCD'nin iskelet displazisi düşünölen hastalarda dikkat edilmesi gereken ayır-dedici özellikleri vurgulamak amacıyla sunuldu.

KAYNAKLAR

1. Fitchet SM. Cleidocranial dysostosis: heredi-tary and familial. *J Bone Joint Surg* 1929; 11: 838-66.
2. JACKSON WP. Osteo-dental dysplasia (cleido-cranial dysostosis); the "Arnold head". *Acta Med Scand* 1951;139:292-307.
3. Martínez-Frías ML, Herranz I, Salvador J, Pri-eto L, Ramos-Arroyo MA, Rodríguez-Pinilla E, et al. Prevalence of dominant mutations in Spain: effect of changes in maternal age dis-tribution. *Am J Med Genet* 1988;31:845-52.
4. Zackai EH, Robin NH, McDonald-McGinn D. Sibs with cleidocranial dysplasia born to nor-mal parents: germ line mosaicism?. *Am J Med Genet*. 1997; 69: 348-51.
5. Feldman GJ, Robin NH, Brueton LA, Robert-son E, Thompson EM, Siegel-Bartelt J, et al. A gene for cleidocranial dysplasia maps to the short arm of chromosome 6. *Am J Hum Genet* 1995;56:938-43.
6. Cogulu O, Munanoğlu D, Karaca E, Onay H, Ozkinay F. Cleidocranial dysplasia with new ad-ditional findings. *Genet Couns* 2004;15:229-31.
7. Dreyer SD, Zhou G, Baldini A, Winterpacht A, Zabel B, Cole W, et al. Mutations in LMX1B cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia in nail patella syndrome. *Nat Genet* 1998;19:47-50.
8. Meyer J, Südbek P, Held M, Wagner T, Schmitz ML, Bricarelli FD, et al. Mutational analysis of the SOX9 gene in campomelic dys-plasia and autosomal sex reversal: lack of genotype/phenotype correlations. *Hum Mol Genet* 1997;6:91-8.
9. Mundlos S, Otto F, Mundlos C, Mulliken JB, Aylsworth AS, Albright S, et al. Mutations in-volving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. *Cell* 1997;89:773-9.
10. Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. Syn-dromes Affecting Bone: Other Skeletal Dys-plasias. In: Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM, eds. *Syndromes of The Head and Neck*. 4th ed. New York: Oxford University; 2001. p. 306-10.
11. Chen S, Santos L, Wu Y, Vuong R, Gay I, Schulze J, et al. Altered gene expression in human cleidocranial dysplasia dental pulp cells. *Arch Oral Biol* 2005;50:227-36.
12. Richardson A, Deussen FF. Facial and dental anomalies in cleidocranial dysplasia: a study of 17 cases. *Int J Paediatr Dent* 1994;4:225-31.
13. Jensen BL, Kreiborg S. Craniofacial growth in cleidocranial dysplasia--a roentgencephalo-metric study. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1995;15:35-43.
14. Jensen BL, Kreiborg S. Development of the dentition in cleidocranial dysplasia. *J Oral Pathol Med* 1990;19:89-93.
15. Jensen BL, Kreiborg S. Dental treatment strategies in cleidocranial dysplasia. *Br Dent J* 1992;172:243-7.