

Klediokranyal displazili olgularımızda endokrinolojik bulgular

Ahmet Sert¹, Özgür Pirgon², Mehmet Emre Atabek²

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, ¹Pediyatri Anabilim Dalı ve ²Pediyatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya

Amaç: Klediokranyal displazi iskelet ossifikasyonu ve diş gelişimini etkileyen, otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Klediokranyal displazinin başlıca semptomları açık fontanel, klavikuların hipoplazisi veya yokluğu, dar pelvis, geniş simfizis ve kısa boydur. **Olgu sunumu:** Bu yazıda klediokranyal displazili olgularımızdaki endokrinolojik bulguları sunduk. **Sonuç:** Klediokranyal displazili olgularda endokrinolojik bozukluklar diğer iskelet displazilerine göre muhtemelen daha sık görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Klediokranyal displazi, boy kısalığı, iskelet displazisi

The endocrinological findings in our cases with cleidocranial dysplasia

Objective: Cleidocranial dysplasia is an autosomal dominant disorder affecting skeletal ossification and tooth development. The main symptoms of cleidocranial dysplasia patients are open fontanelles, hypoplasia or aplasia of the clavicles, a wide pubic symphysis, a narrow pelvis and short stature. **Case report:** Herein, we presented the endocrinological findings in our cases with cleidocranial dysplasia. **Conclusion:** The endocrinological disorders in the cases with cleidocranial dysplasia are likely seen more frequent than other cases with skeletal dysplasia.

Key words: Cleidocranial dysplasia, short stature, skeletal dysplasia

Genel Tıp Derg 2007;17(1):55-58

Klediokranyal displazi iskelet ossifikasyonu ve diş gelişimini etkileyen, otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır (1). Klediokranyal displazinin başlıca semptomları açık fontanel, klavikuların hipoplazisi veya yokluğu, geniş simfizis, dar pelvis ve kısa boydur (2). Bunlara ek olarak, dişlerin anormal ya da fazla çıktığı, dişlerin küçük olduğu görülebilir. Klediokranyal displazi osteoblast, kemik ve diş oluşumu ile birlikte diş hücresinin farklılaşması için de gerekli olan runt ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (RUNX2) mutasyonu ile bağlantılıdır (3). Klediokranyal displazi insan kromozom 6p21 üzerinde haritalanmıştır (4).

Bu yazıda klediokranyal displazili olgularımızdaki endokrinolojik bulguları sunduk.

1. olgu

19.5 yaşında erkek hasta, boy kısalığı ve yürüme güçlüğü nedeniyle çocuk endokrin polikliniğimize başvurdu. Yedi yaşından sonra büyümesinin geri kaldığı, daha önceden yürümesi iyi iken 3 yıldır dizlerindeki ağrıdan dolayı yürüyemediği, iştahının fazla olduğu, son 3 yıldır kilo aldığı öğrenildi. Hastanın öz geçmişinde özellik yoktu. Soy geçmişinde anne-baba ikinci dereceden akrabaydı ve bir erkek kardeşinin de aynı fenotipik özelliklere sahip olduğu öğrenildi. Fizik muayenede kan basıncı 120/80 mmHg, vücut ağırlığı 46 kg (<3p, -2.21 SD), boy 111 cm (<3p, -9.92 SD), vücut kitle indeksi 37.3 kg/m² (>95p) idi. Santral obesite ve ciltte akantoz mevcuttu (Şekil 1a). Baş boyun muayenesinde mikrognat, dişlerde maloklüzyon, diş etlerinde hipertrofi, belirgin ön kesici dişler, yüksek damak vardı (Şekil 2a). Palpasyonda kot kenarını 3 cm geçen ve yumuşak kıvamda özelliği olan hepatomegali saptandı. Ekstremit muayenesinde el ve ayak parmakları kısa, alt ekstremit hipotonik, sağ bacak dışa dönük olup diz eklemlerinde hareket

Yazışma adresi: Dr. Ahmet Sert, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Pediyatri Anabilim Dalı, Konya

e-posta: ahmetsert2@hotmail.com

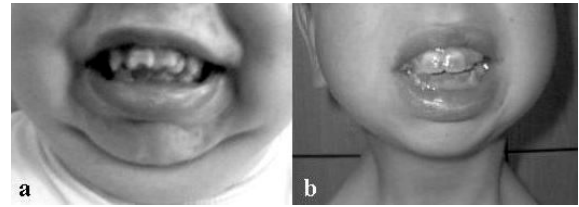
kısıtlılığı, ayaklarda hallusis valgus vardı. Genital muayenede testislerin büyüklüğü 10 mL, penis boyu 7 cm (<3p) olup pubertal evrelemesi Tanner evrelemesine göre evre I idi. Laboratuvar incelemelerinde hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, elektrolitleri, çinko düzeyi normal olup antigliadin paneli negatifti. Hormon incelemelerinde ACTH 35.4 pg/mL (N: 9-52), kortizol 11.52 µg/dL (N: 8.7-22.4), BH 6.888 ng/mL, IGF-I 168 ng/mL (N: 281-510), FSH 0.13 mIU/mL (N: 2.6-11.0), LH 0.18 mIU/mL (N: 1.5-9.0), total testosteron 185 ng/dL (N: 350-1030), serbest testosteron 9.51 pg/mL (N: 52-280) idi. Oral glukoz tolerans testinde 0. dk glukoz 71 mg/dL, 0. dk insülin 7.09 µU/mL (N: 1.9-23), 120. dk glukoz 129 mg/dL, 120. dk insülin 63.37 idi. fT4'ün 0.36 ng/dL (N: 0.8-2.3), TSH'nın 1.33 µIU/mL (N: 0.5-4.8) olduğu görüldü. 1 hafta sonraki tekrarında fT4 0.5 ng/dL, TSH 0.75 µIU/mL idi. Tiroid ultrasonografisinde sağ lob 1.3x1.1x2.9 cm (2.17 mL), sol lob 1.1x0.9x2.5 cm (1.29 mL) olup toplam tiroid volümü 3.46 mL (N: 11.94±1.72 mL) olarak ölçüldü. Hastada bu laboratuvar bulgularıyla santral hipotiroidi ve hipogonadotropik hipogonadizm düşünüldü. Kemik yaşı Greulich-Pyle atlasına göre 12 yaşla uyumluydu. Torakolomber direkt grafide kifoskolyoz ve lomber omurlarda osteoporoz, arkus füzyon defekti tespit edildi. Ayrıca direkt grafilerinde klavikuların hipoplazik olduğu tespit edildi (Şekil 3a). Karın ultrasonografisi normaldi. Ekokardiyografik incelemede patent foramen ovale tespit edildi. Hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) hipofiz hipoplazisi saptandı. Hastada klinik ve radyolojik bulgularla kleidokranyal displazi düşünüldü. Santral hipotiroidi için L-tiroksin tedavisi başlandı. Hipogonadotropik hipogonadizm için 4 haftada bir 125 mg testosteron asetat 3 ay boyunca verildi. Testosteron tedavisine penil yanıt alındı ve 3 ay sonraki kontrolünde penis boyu 10 cm, testislerin büyüklüğü 15 mL idi. Hasta mevcut iskelet anormallikleri için ortopedi takibine alındı.

2. olgu

12 yaşında erkek hasta büyüme ve gelişme geriliği nedeniyle çocuk endokrin polikliniğimize başvurdu. Hastanın öz geçmişinde özellik yoktu. Soy geçmişinde anne-baba ikinci dereceden akrabaydı ve bir erkek kardeşinin gelişim basamakları geriydi.

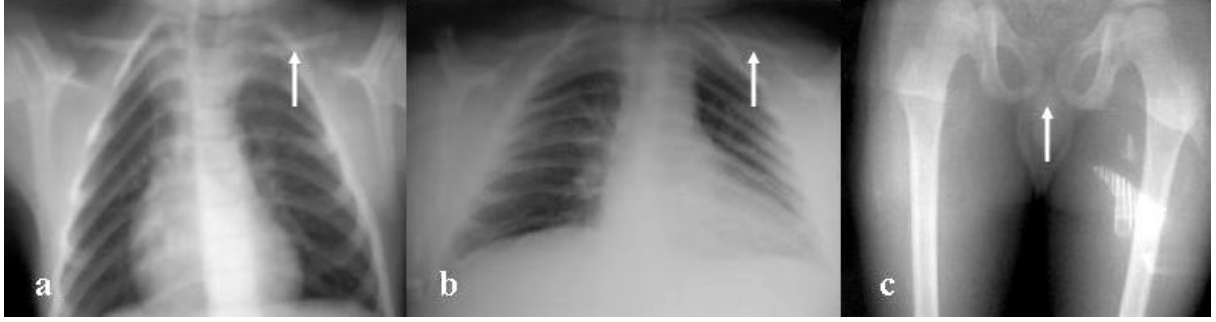


Şekil 1a, b: Her iki olgunun görünümü



Şekil 2a, b: Dişlerdeki maloklüzyon

Hastanın fizik muayenesinde kan basıncı 80/65 mm/Hg, vücut ağırlığı 21 kilogram (<3p), boy 115 cm (< 3p, -4.9 SD), vücut kitle indeksi 15.8 kg/m² (>25-50p), baş çevresi 45 cm (<3p) idi. Hastada retrognati, yüksek damak, dişlerde enema hipoplazisi, midfasiyal hipoplazi, kubitus valgus, boyunda yeelenme vardı (Şekil 1b, 2b). Genital muayenede testislerin büyüklüğü 3 mL, penis boyu 3.5 cm (3-10p) olup pubertal evrelemesi Tanner evrelemesine göre evre I'di. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Laboratuvar incelemelerinde hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, elektrolitleri, çinko düzeyi normal olup antigliadin paneli negatifti. Hormon incelemelerinde ACTH 16.2 pg/mL, kortizol 7.69 µg/dL, BH 0.211 ng/mL, IGF-I 405 (N: 139-395), IGFBP-3 3.794 mg/L (N: 2.1-6.2), FSH 1.48 mIU/mL (N: 2-9.2), LH 0.38 mIU/mL (N: 0.2-5.0), total testosteron 76 ng/dL (N: 200-620) idi. fT4 0.76, TSH 1.87 idi. Direkt grafilerinde klavikuların hipoplazik ve pelvisin dar olduğu tespit edildi (Şekil 3b,c). Kemik yaşı Greulich-Pyle atlasına göre 10 yaşla uyumluydu. Klonidin testinde 0., 30., 60., 90. ve 120. dk büyüme hormonu değerleri sırasıyla 0.07 ng/mL, 2.46 ng/mL, 2.84 ng/mL, 1.25 ng/mL ve 0.66 ng/mL olarak ölçüldü. L-Dopa testinde 0., 60., 90. dk büyüme



Şekil 3a, b, c: Direkt grafilerde hipoplazik klaviküller ve geniş simfizis pubis görülmektedir.

hormonu değerleri sırasıyla 2.57 ng/mL, 2.84 ng/mL ve 2.47 ng/mL idi. Beyin ve hipofiz MRG, karın ultrasonografisi ve odyometrik inceleme normaldi. Ekokardiyografik incelemesinde küçük sekundum atriyal septal defekt dışında bir patoloji saptanmadı. Hastada klinik ve radyolojik bulgularla kleidokranial displazi düşünüldü ve eşlik eden büyüme hormonu eksikliği açısından da takibe alındı. Hastada iskelet displazisi mevcut olmasından dolayı büyüme hormonu başlanmadı. Mevcut iskelet anormallikleri için ve ileride gelişebilecek eklem deformiteleri için ortopedi poliklinik takibine alındı.

Tartışma

Kemik oluşumu ve düzenlenmesi çok sayıda mekanizmayla kontrol edilen karmaşık bir olaydır. Osteoblastlar mezenkimal öncü hücrelerden köken alır ve yeni kemik oluşumuna katkıda bulunur. RUNX2 proteininin kollajen tip 1, osteokalsin, osteopontin ve kollajenaz 1 gibi çok sayıda kemikle ilgili genleri düzenlediği gösterilmiştir (3). Endokondral ve intramembranöz kemikleşme için RUNX2 geni gereklidir (2). RUNX2 kemik ve diş hücresi farklılaşmasına ilaveten dişin büyümesi sırasında hücre büyümesinin kontrol edilmesinde de rol oynar (5). 1. olguda dişlerde maloklüzyon ve 2. olguda diş enamel hipoplazisi vardı. Kleidokranial displazinin ileri sürülen moleküler patogenezi RUNX2'nin yetersizliği (6).

Teşhis karakteristik klinik ve radyolojik özelliklere dayanmaktadır (7). Olgularımızın da klinik ve radyolojik özellikleri kleidokranial displazi ile uyumluydu.

Kleidokranial displazi ile birlikte endokrin bozukluk birlikteliği literatürde nadir bildirilmektedir. Kleidokranial displazi ile birlikte konjenital hipotiroidizm, diyabet, osteogenezis imperfekta,

hipofosfotazya, hipospadias, inmemiş testis bildirilmiştir (1,8-12) (Tablo). 1. olguda ise hipoplazik tiroid ve santral hipotiroidi vardı ve bunun için L-tiroksin tedavisi verildi. Diğer yandan 1. olguda testis volümü 10 ml olduğu halde serum gonadotropin düzeyleri prepubertal evreyle uyumluydu ve sekonder seks karakterleri gelişmemişti. 1. olguda pubertede duraklama mevcuttu. Literatürde kleidokranial displazi ile pubertede duraklama birlikteliği bildirilmemiştir. 1. olguda boy kısalığının mevcut iskelet displazisi yanında santral hipotiroidi ve pubertedeki duraklamaya bağlı olduğunu düşündük. 1. olguda bazal BH düzeyi 6.888 ng/mL olduğu için büyüme hormonu uyarı testleri yapılmadı.

Tablo: Kleidokranial displazili olgularımızda bulunan ve literatürde bildirilen endokrinolojik bozukluklar

1. olgu	2. olgu	Literatür verileri
Obesite	Büyüme hormonu eksikliği	Diyabet
Santral hipotiroidi		Konjenital hipotiroidizm
Hipogonadizm		Hipospadias
Hipofiz hipoplazisi		İnmemiş Testis
		Hipofosfotazya
		Osteogenezis imperfekta

Kleidokranial displaziye skolyoz ve osteoporoz eşlik edebilir (13). 1. olguda da vertebralarda osteoporoz ve skolyoz saptandı. Kleidokranial displazide hidrocefali, mikrosefali, makrosefali, kranyostenoz, beyin felci, zeka geriliği ve konvülfif bozukluklar gibi santral sinir sistemi ile ilgili bulgular olabilir (14). 1. olguda MRG'de hipofiz hipoplazisi saptandı. Bununla birlikte, literatürde hipofiz hipoplazisi ile

birlikte kleidokranyal displazi birlikteliği bildirilmemiştir.

Literatürde kleidokranyal displazi ile birlikte büyüme hormonu eksikliği bildirilmemiştir. 2. olguda büyüme hormonu uyarı testinde pik BH yanıtı 2.84 ng/mL olarak düşük bulundu.

Sonuç olarak, klediokranyal displazili olgularda endokrinolojik bozukluklar diğer iskelet displazilerine göre muhtemelen daha sık görülmektedir. Eşlik eden bozuklukların erken tespit edilmesi ile prognozun daha iyi olması sağlanabilir.

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, et al. Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. Cell 1997; 89:773-9.
3. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. Osf2/Cbfa1: A transcriptional activator of osteoblast differentiation. Cell 1997; 89:747-54.
4. Gelb BD, Cooper E, Shevell M, Desnick RJ. Genetic mapping of the cleidocranial dysplasia (CCD) locus on chromosome band 6p21 to include a microdeletion. Am J Med Genet 1995; 58:200-5.
5. Chen S, Santos L, Wu Y, Vuong R, Gay I, Schulze J, et al. Altered gene expression in human cleidocranial dysplasia dental pulp cells. Archives of Oral Biology 2005; 50: 227-36.
6. Zhou G, Chen Y, Zhou L, Thirunavukkarasu K, Hecht J, Chitayat D, et al. CBFA1 mutation analysis and functional correlation with phenotypic variability in cleidocranial dysplasia. Hum Mol Genet 1999; 8: 2311-6.
7. Cooper SC, Flaitz CM, Johnston DA, Lee B, Hecht JT. A natural history of cleidocranial dysplasia. Am J Med Genet 2001; 104: 1-6.
8. Olszowska L. A case of coexistence of diabetes with craniocleidal dysostosis. Pediatr Pol. 1970; 45:1105-8.
9. McGinnis M, Mullen J. Congenital pseudoarthrosis of the tibia associated with cleidocranial dysostosis and osteogenesis imperfecta. Clin Orthop 1987; 220: 228-32.
10. 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.
11. Vitetta M, Caliri F. Clinical study on Bourneville's disease associated with cranial dysostosis and cryptorchidism. Rass Neuropsychiatr 1961; 15:449-72.
12. Cogulu O, Munanoglu D, Karaca E, Onay H, Ozkinay F. Cleidocranial dysplasia with new additional findings. (Letter) Genet Counsel 2004; 15: 229-31.
13. Unger S, Mornet E, Mundlos S, Blaser S, Cole DE. Severe cleidocranial dysplasia can mimic hypophosphatasia. Eur J Pediatr 2002; 161: 623-6.
14. Pryles CV, Khan AJ. Wormian bones: a marker of CNS abnormality? Am J Dis Child 1979; 133:380-2.