

## Dysplazja obojczykowo-czaszkowa – wskazanie do leczenia hormonem wzrostu? Opis przypadku u 10,5-letniego chłopca

Cleidocranial dysplasia – indication for the growth hormone treatment? A case report of 10,5 year-old boy

<sup>1</sup>Małgorzata Blaska, <sup>1,2</sup>Małgorzata Morawiecka-Pietrzak, <sup>1</sup>Katarzyna Ziara

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarstwo-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska; <sup>2</sup>Katedra i Zakład Biologii Medycznej i Molekularnej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarstwo-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; <sup>2</sup>Department of Medical and Molecular Biology, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

### Słowa kluczowe

dysplazja obojczykowo-czaszkowa, dzieci, niskorosłość, leczenie hormonem wzrostu

### Key words

cleidocranial dysplasia, children, short stature, growth hormone treatment

### Streszczenie

Dysplazja obojczykowo-czaszkowa (CCD = *cleidocranial dysplasia; Marie and Saintondisease*) to wrodzona choroba rozwojowa kości, dziedziczona najczęściej w sposób autosomalny dominujący. Ze względu na zmienną ekspresję genu odpowiedzialnego za powstawanie CCD obserwuje się różnorodne nasilenie objawów klinicznych. Do najbardziej charakterystycznych cech schorzenia należą: aplazja lub hipoplazja obojczyków, opóźnione zamknięcie szwów czaszkowych i ciemiączka przedniego, nieprawidłowości w zakresie uzębienia oraz niski wzrost. W pracy przedstawiono 10,5-letniego chłopca diagnozowanego w Oddziale Endokrynologii Dziecięcej z powodu niskorosłości i podejrzenia somatotropinowej niedoczynności przysadki, u którego w czasie poprzedniego pobytu w oddziale, w wieku 2 lat, rozpoznano dysplazję obojczykowo-czaszkową. Opisano klasyczne cechy CCD oraz przedstawiono doniesienia na temat niedoboru wzrostu i efektów leczenia hormonem wzrostu u tych chorych.

### Abstract

Cleidocranial dysplasia (CCD; *Marie and Sainton disease*) is a congenital bone development disease, usually having autosomal dominant inheritance. Due to the variable expression of the gene responsible for CCD, various intensification of clinical symptoms is observed. The most characteristic features of the disease include: aplasia or hypoplasia of clavicles, delayed closure of the cranial sutures and anterior fontanel, dental abnormalities and short stature. The work shows a case of 10,5 year-old boy, which was hospitalized in the Department of Children Endocrinology due to short stature and somatotropin pituitary insufficiency suspicion, who was diagnosed with cleidocranial dysplasia, during his last stay in the department at the age of 2. We described the classic features of CCD and presented reports about short stature and growth hormone treatment effects in these patients.

Endokrynol. Ped. 2019.18.2.67.77-84.  
© Copyright by PTEIDD 2019

Pediatr. Endocrinol. 2019.18.2.67.77-84.  
© Copyright by PTEIDD 2019

## Wstęp

Dysplazja obojczykowo-czaszkowa (CCD = *cleidocranial dysplasia; Marie and Saintondisease*) to rzadka wrodzona choroba rozwojowa kości, dziedziczona najczęściej w sposób autosomalny dominujący.

Występuje z częstością 1:1000 000 żywych urodzeń i nie wykazuje predylekcji do płci i rasy. Jej przyczyną jest mutacja w genie RUNX2 zmapowanym na krótkim ramieniu chromosomu 6 (6p21) [1,2,6]. Pierwsze doniesienia na temat anomalii kostnych w obrębie obojczyków pochodzą z 1765 r., natomiast Scheuthauer był pierwszym autorem, który opisał to schorzenie szczegółowo [3,9]. W 1897 r. Marie i Sainton zaproponowali określenie dystozja obojczykowo-czaszkowa dla zaburzeń rozwojowych w zakresie czaszki i obojczyków [2,3]. Uważano wówczas, że schorzenie to dotyczy wyłącznie kości o łącznotkankowym typie kostnienia. Dalsze badania kliniczne wykazały jednak, że choroba ta może dotyczyć całego szkieletu, a nie tylko obojczyków czy czaszki. Stąd nazwa dysplazja jest bardziej odpowiednia [2–4,8].

Klasyyczna postać CCD charakteryzuje się aplazją lub hipoplazją obojczyków, opóźnionym zamknięciem szwów czaszkowych i ciemniaczka przedniego, nieprawidłowościami w zakresie uzębienia oraz niskim wzrostem [1–3,6,7]. Czaszka ma cechy krótkogłowia, a niekiedy wielkogłowia [2,3,5]. Dochodzi do uwypuklenia kości czołowych, ciemieniowych i potylicznych [2,5]. U niektórych pacjentów obserwuje się hiperteloryzm. Rzadko występuje wytrzeszcz gałek ocznych [2,3]. Aplazja lub niedorozwój kości nosowych powoduje obniżenie grzbietu nosa [2]. Dochodzi do zaburzeń rozwoju szczęki, którym mogą towarzyszyć szczątkowo wykształcone zatoki przynosowe, a nawet ich brak. Podniebienie jest wąskie, wysoko wysklepione. Niekiedy obserwuje się całkowity lub częściowy rozszczep podniebienia [2,3,5]. Dysplazja kosteczek słuchowych prowadzi do wrodzonej głuchoty przewodzeniowej. Wygląd twarzy jest u małych dzieci początkowo prawidłowy, z czasem pojawiają się cechy hipoplazji jej środkowego odcinka [2]. Do defektów w zakresie uzębienia, powiązanych z CCD, można zaliczyć: przetrwałe zęby mleczne, zęby nadliczbowe, opóźnione wyrzynanie zębów stałych i wady zgryzu [1,2,5–7]. W twardych tkankach zębów spada zawartość wapnia i fosforu, co w efekcie prowadzi do hipoplazji szkliwa, korzenie zębów są zniekształcone [2,3]. Nieprawidłowości szczękowo-zgryzowe wy-

stępują często i są bardzo charakterystyczne dla dysplazji obojczykowo-czaszkowej. Liczba zębów nadliczbowych może być bardzo duża, sięgająca nawet 63 [11]. Chorzy z CCD posiadają nieprawidłowo wykształcone obojczyki, zazwyczaj hipoplastyczne [2,3,5]. Mogą występować w dwóch oddzielnych fragmentach: albo bez wykształconego końca barkowego, albo mostkowego [2,3]. Rzadko obserwuje się całkowity brak obojczyków [2,5]. Pomimo tych nieprawidłowości pacjenci zachowują zdolność do wykonywania czynności manualnych [2,3]. Klatka piersiowa jest wąska, stożkowata, a żebra krótkie i o skośnym ustawieniu, co w okresie niemowlęcym przyczynia się do występowania zaburzeń oddechowych [2,3]. Może dochodzić do zniekształcenia kręgosłupa oraz do zahamowania wzrostu kości długich [2,5]. Pacjenci są niskiego wzrostu, a w ich budowie ciała można zauważyć łagodną dysproporcję, tj. skrócenie kończyn w stosunku do długości tułowia [3,9]. Miednica jest wąska, spojenie łonowe poszerzone, a w obrębie kości biodrowych występuje niedorozwój i rotacja talerzy. Te defekty powodują, że u kobiet z CCD istotnie częściej niż u zdrowych poród odbywa się drogą cięcia cesarskiego [2,3,6,9,10]. Kolejną anomalią szkieletową u pacjentów z dysplazją obojczykowo-czaszkową jest asymetria palców rąk i stóp [2,5]. Obserwuje się wydłużenie drugiej kości śródreżca, skrócenie paliczka środkowego drugiego i piątego palca. Paliczki dalsze są krótkie i stożkowate. Może też występować hipoplazja lub dysplazja paznokci, a w rzadkich przypadkach ich całkowity brak [2,3]. Zaburzenia budowy szkieletu powodują znaczną redukcję wzrostu ostatecznego [3].

Celem pracy jest przedstawienie nieprawidłowości szkieletowo-zębówych towarzyszących CCD na podstawie prezentowanego przypadku oraz zwrócenie uwagi na możliwości terapeutyczne leczenia hormonem wzrostu u niskorosłych chorych z tym schorzeniem.

## Opis przypadku

10,5-letni niskorosły chłopiec z dysplazją obojczykowo-czaszkową, rozpoznaną w drugim roku życia został przyjęty do Oddziału Endokrynologii Dziecięcej celem oceny wskazań do ewentualnej terapii hormonem wzrostu (GH). Wywiad: chłopiec urodzony w 38 Hbd, z ciąży I, porodu I, cięciem cesarskim (wskazania ortopedyczne u matki, niewspółmierność matczyno-płodowa), z masą

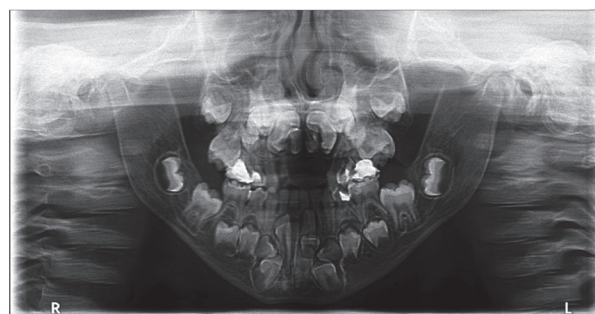
urodzeniową ciała 2740 g i długością 48 cm, oceniony na 9 punktów według skali Apgar. Wywiad rodzinny był obciążony niskorosłością (matka, ojciec, dziadek ze strony ojca), anomaliami kostnymi u matki i jej brata (szewska klatka piersiowa). Po urodzeniu u dziecka pojawiły się zaburzenia oddychania. Szwy czaszkowe były szerokie, ciemię przednie duże (6x6cm). W badaniu USG stawów biodrowych stwierdzono cechy dysplazji. Obserwowano opóźnienie rozwoju ruchowego, co wymagało rehabilitacji. Chłopiec zaczął samodzielnie chodzić w 13 miesiącu życia. Wyrzynanie zębów było opóźnione (12 miesiąc życia). Rozwój intelektualny był prawidłowy.

W drugim roku życia pacjent z powodu niedoboru wzrostu i masy ciała trafił do Oddziału Endokrynologii Dziecięcej. Wykluczono zespół złego wchłaniania, nieprawidłowości anatomiczne w zakresie przewodu pokarmowego. Nie wykryto zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. Hormony tarczycy i IGF-1 we krwi były prawidłowe, wiek kostny opóźniony, ale nieharmonijny. Biorąc pod uwagę całość obrazu klinicznego, w tym anomalie rozwojowe (nieprawidłowa budowa czaszki, powiększone ciemię przednie, niedobór wzrostu, wysokie guzy kości czołowych, gotyckie podniebienie, nieprawidłowe wyrzynanie się zębów, stożkowata klatka piersiowa), wysunięto podejrzenie anomalii genetycznych układu kostnego. Kariotyp był prawidłowy (46, XY). Konsultujący genetyk zaobserwował cechy kliniczne dysplazji obojczykowo-czaszkowej, zlecił badanie w kierunku mutacji w genie RUNX2. W badanym materiale wykryto heterozygotyczną mutację c.IVS4+1G>T w obrębie intronowej sekwencji flankującej dla eksonu 4 genu RUNX2. U obojga rodziców wykluczono wyżej wymienioną mutację, co wskazuje na wystąpienie u chłopca mutacji *de novo*.

W wieku 3 do 5 lat z powodu podejrzenia padaczki wykonano badanie EEG i MRI mózgowia, które wypadły prawidłowo.

Badania radiologiczne w wieku 5 lat wykazały otwarte ciemię przednie, zęby nadliczbowe (ryc. 1), częściowy brak obojczyków (obszar hipoplastyczny w rzucie lewego obojczyka, brak prawego obojczyka), skośne ustawienie żeber, koślawe ustawienie kości udowych, szerokie spojenie łonowe, skoliozę, co wymaga u chłopca stałej opieki stomatologiczno-ortodontycznej i ortopedycznej. W badaniu densytometrycznym stwierdzano cechy zmniejszonej gęstości mineralnej kości.

Znaczny deficyt wzrostu, większy niż wynika z choroby podstawowej, skłonił prowadzącego



**Ryc. 1.** Zdjęcie pantomograficzne zębów 10,5-letniego chłopca z dysplazją obojczykowo-czaszkową, przedstawiające liczne zatrzymane zęby nadliczbowe

**Fig. 1.** Pantomographic picture of the teeth of 10,5 year-old boy with cleidocranial dysplasia, showing multiple unerupted supernumerary teeth

endokrynologa do pogłębienia diagnostyki w kierunku somatotropinowej niedoczynności przysadki. Przy przyjęciu do Oddziału Endokrynologii Dziecięcej w wieku 10,5 lat, chłopiec był w stanie ogólnym dobrym, wzrost 115,3 cm (<3c, SDS = -4,26), masa ciała 21,7 kg (<3c), BMI 16,7 kg/m<sup>2</sup> (25-50c). W badaniu fizykalnym wykazano opisywane wyżej anomalie oraz zaburzone proporcje ciała (skrócenie części proksymalnych kończyn), hiperteloryzm, obniżoną nasadę nosa, wyczuwalne ciemię przednie 3x3 cm, wysoko wysklepione podniebienie, wypukłe czoło, dzwonowatą klatkę piersiową, brak obojczyków, skoliozę, koślawe ustawienie kości udowych, koślawość kolan, stopy płasko-koślawe. Obserwowano zwiększoną ruchomość barków (ryc. 2 i 3). Wiek kostny oceniono nadal jako nieharmonijny (w zakresie między 6-10 lat). Obraz narządów jamy brzusznej w badaniu USG był prawidłowy. Wykazano obniżone stężenie witaminy D3 (21,83 ng/ml; N:30-60 ng/ml). Stężenie przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej mieściło się w granicach normy (p/c Transglutaminaza IgA 0,92 RU/mL; wynik negatywny <20 RU/mL; p/c Transglutaminaza IgG 0,04 index; wynik negatywny <1,0 index). W badaniach hormonalnych wykazano eutyreozę (TSH 2,96 uIU/ml; N: 0,6-4,84 uIU/ml, fT4 1,44 ng/dl; N: 0,93-1,7 ng/dl) oraz prawidłowe wyrzuty hormonu wzrostu w teście nocnym (I: 20,45 ng/ml, II: 9,45 ng/ml, III: 3,66 ng/ml, IV: 7,53 ng/ml, V: 8,96 ng/ml). Stężenie czynnika IGF-1 we krwi było prawidłowe (193,9 ng/ml; N: 117-305 ng/ml). Wykluczono somatotropinową niedoczynność przysadki i pierwotny niedobór IGF-1, co nie pozwoliło na kwalifikację dziecka do terapii hor-



**Ryc. 2.** Zdjęcie 10,5-letniego pacjenta z dysplazją obojczykowo-czaszkową od przodu

**Fig. 2.** Picture of 10,5 year-old boy with cleidocranial dysplasia from the front



**Ryc. 3.** Zdjęcie 10,5-letniego chłopca z dysplazją obojczykowo-czaszkową od tyłu

**Fig. 3.** Picture of 10,5 year-old boy with cleidocranial dysplasia from behind

monem wzrostu w ramach dostępnego w Polsce programu lekowego.

## Omówienie

Dysplazja obojczykowo-czaszkowa to rzadka choroba rozwojowa szkieletu, dziedziczona najczęściej w sposób autosomalny dominujący, przy

czym około 40% przypadków pojawia się sporadycznie [9]. Przyczyną zaburzenia jest heterozygotyczna mutacja utraty funkcji w genie *RUNX2*, kodującym czynnik transkrypcyjny *CBFA1* na chromosomie 6 p21. Ludzki gen *RUNX2* (*CBFA1*) składa się z 8 eksonów i kontroluje różnicowanie komórek prekursorowych w osteoblasty. Odpowiada za łącznotkankowy i chrzęstny typ kostnienia [1,3,4,8]. Jest to nadrzędny gen regulujący rozwój szkieletu i jego morfogenezę. Większość mutacji genu *RUNX2* u pacjentów z klasyczną dysplazją obojczykowo-czaszkową to mutacje zmiany sensu lub mutacje nonsensowne [1,4,8]. Wykazano, że u zwierząt, u których nastąpiła utrata obu alleli genu *CBFA1*, dochodzi do całkowitego zatrzymania tworzenia kości. Natomiast wśród osobników heterozygotycznych odnaleźć można cechy zbliżone do objawów klinicznych dysplazji obojczykowo-czaszkowej u ludzi. Zmienna ekspresja genu *CBFA1* powoduje, że u pacjentów dotkniętych CCD obserwuje się różnorodne nasilenie objawów klinicznych [2].

W przedstawionym przez nas przypadku cechy typowe dla omawianego schorzenia dotyczyły wzrostu pacjenta, nieprawidłowości w zakresie uzębienia, budowy czaszki, obojczyków, klatki piersiowej, kości długich i proporcji ciała. W literaturze opisywano pacjentów, u których jedynym zauważalnym zaburzeniem były nieprawidłowości szczękowo-zgryzowe, a do rozpoznania CCD dochodziło dopiero w wieku dojrzałym [11]. Jaruga A. i wsp. wykazali, że nawet u członków jednej rodziny mogą występować różne odmiany CCD [4]. Wspólną cechą chorych na dysplazję obojczykowo-czaszkową jest prawidłowy rozwój umysłowy [2,5,6]. Pacjenci są niższego wzrostu niż ich zdrowe rodzeństwo [6–8]. Obserwuje się prawidłowy wzrost urodzeniowy, a następnie zahamowanie wzrostu między 4 a 8 rokiem życia [1,2,5,9,10].

W badaniu Cooper S. i wsp. oceniano wzrost 21 kobiet i 21 mężczyzn powyżej 18 roku życia, chorujących na dysplazję obojczykowo-czaszkową. Autorzy ci wykazali, że wzrost chorych z CCD był znamienne niższy niż u ich zdrowych krewnych. Średni wzrost mężczyzn z CCD wynosił 165 cm (<5 pc), natomiast średni wzrost kobiet 156 cm (10 pc). Częściej u mężczyzn (u 62%) niż u kobiet (u 38%) obserwowano wzrost poniżej <5 pc [1,6] (tab. I).

Z kolei Jensen B. i wsp. oceniali rozwój somatyczny 17 pacjentów z CCD (7 mężczyzn, 10 kobiet) w wieku 5-46 lat. Odnotowali niższy w stosunku do normy wzrost, zwłaszcza wśród kobiet.

**Tabela I.** Średni wzrost mężczyzn i kobiet z dysplazją obojczykowo-czaszkową w badaniu Cooper SC. i wsp. [6]  
**Table I.** Adult mean height of men and women with cleidocranial dysplasia in the Cooper et al. study [6]

	Średniwzrost (cm)	Centyle	SD ( $\pm$ cm)
<b>Mężczyźni</b>			
Chorzy na CCD <sup>a</sup>	165	<5%	8,03
Grupa kontrolna	182	75%	7,45
<b>Kobiety</b>			
Chore na CCD <sup>b</sup>	156	10%	10,15
Grupa kontrolna	163	50%	6,98

<sup>a</sup>62% (13/21) odnotowany wzrost ostateczny <5 centyla

<sup>b</sup>38% (8/21) odnotowany wzrost ostateczny <5 centyla

Wysokość ciała mężczyzn z CCD oscylowała w zakresie od 5 do 50 centyla, natomiast wzrost kobiet z CCD mieścił się poniżej 5 centyla (SDS pomiędzy -1,81 a -3,56). Biorąc pod uwagę małą liczbę pacjentów, brak informacji na temat wzrostu rodziców i fakt, że cztery kobiety pochodziły z jednej rodziny, badacze stwierdzili, że częściej występujący niedobór wzrostu u kobiet mógł być przypadkowy. Konieczne byłyby szersze badania, przeprowadzone na większej liczbie pacjentów, uwzględniające dodatkowo dane dotyczące wzrostu rodziców [10].

Dincsoy Bir F i wsp. badali 15 pacjentów z dysplazją obojczykowo-czaszkową z 11 niespokrewnionych rodzin. U 14 z nich dokonali oceny endokrynologicznej. Czterech pacjentów (28,6%) miało skrajnie niski wzrost (SDS: <-2), w tym u 3 z nich wykazano obniżone poniżej normy stężenie IGF-1 we krwi (SDS: <-2). U jednej dziewczynki w wieku 3 lat wykazali niedobór hormonu wzrostu. Pacjentka była zakwalifikowana do leczenia hormonem wzrostu. U jednego z pacjentów, ze znacznym niedoborem wzrostu (SDS: -4,2), rozpoczęto leczenie ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu w 15 roku życia, pomimo prawidłowego stężenia somatotropiny w testach hormonalnych. Po rocznej terapii nie uzyskano przyrostu tempa wzrastania. Autorzy nie podali jednak wieku kostnego tego chorego w momencie rozpoczęcia terapii [7]. Autorzy wykazali, iż ośmiu spośród 14 badanych pacjentów z CCD miało osteoporozę (57,1%), trzech osteopenię (21,4%). U 11 chorych stwierdzili obniżone stężenie witaminy D3 we krwi, w tym u 28,6% osób niedobór witaminy D wynosił <20 ng/ml, a u połowy chorych 20-30 ng/ml. U tych chorych nie było związku pomiędzy osteopenią/

osteoporozą a niedoborem witaminy D [7] (tab. II). U badanego przez nas pacjenta wykazaliśmy niedobór witaminy D3 i zmniejszoną gęstość mineralną kości, bez zwiększonej predyspozycji do złamań kości.

Camtosun E. i wsp. opisali z kolei przypadek 7-letniej dziewczynki z dysplazją obojczykowo-czaszkową i znacznym niedoborem wzrostu (104,1 cm; SDS: -3,8), u której uzyskano znaczący przyrost tempa wzrostu już po rocznej terapii hormonem wzrostu. Przed rozpoczęciem leczenia stężenie IGF-1 w surowicy krwi wynosiło 74 ng/ml (SDS: -1,15), a najwyższe stężenie hormonu wzrostu w teście stymulacji z L-DOPA wynosiło 13,4 ng/ml. Analiza kariotypu wykazała prawidłowy kariotyp żeński (46,XX). Wiek kostny był opóźniony o 2 lata. Ze względu na znaczny niedobór wzrostu przeprowadzono test generacji IGF-1, uzyskując 200% przyrost IGF-1 we krwi. Po roku leczenia GH, tempo wzrostu dziewczynki zwiększyło się z 5,28 cm/rok do 8,2 cm/rok, a odchylenie standardowe dla wzrostu zmniejszyło się do -3,15. Nie obserwowano objawów ubocznych terapii. Po 21 miesiącach leczenia uzyskano wzrost 119,2 cm (SDS: -2,28). Proporcje ciała nie uległy zaburzeniu [1].

Za różną częstość występowania niskorosłości i stopień niedoboru wzrostu u chorych z CCD może odpowiadać odmienny efekt poznanych już mutacji [2,4]. W piśmiennictwie można odnaleźć prace oceniające korelację pomiędzy genotypem a fenotypem w mutacjach RUNX2.

Na przykład Yoshida T. i wsp. badali te zależności wśród 17 japońskich pacjentów z CCD. Wykazali, że mutacje genu RUNX2 dotyczące fragmentu *Runt domain* (odpowiedzialny za wiązanie z DNA)

**Tabela II.** Ocena endokrynologiczna pacjentów z CCD w badaniu Dinçsoy Bir F. i wsp. [7]

**Table II.** Endocrinologic evaluation of CCD patients in the Dinçsoy Bir F. et al. study [7]

Pomiary i wyniki	Pacjenci										Średnia ± SD				
	Nr 1	Nr 2	Nr 3	Nr 4	Nr 5	Nr 6	Nr 7	Nr 8	Nr 9	Nr 10	Nr 11	Nr 12	Nr 13	Nr 14	
Wiek (lata)	17	17	44	18	10	9	11	22	49	14	12	13	6	4	17,9 ±13,0
Wzrost SDS	-1,54	<b>-4,2</b>	<b>-2,9</b>	-1	-1,15	-1,45	-1,42	-0,68	-1,89	-1,66	<b>-2,24</b>	-1,24	<b>-2,55</b>	-1,37	-1,8 ±0,9
Masa ciała SDS	-1,91	-3,35	-1,89	0,38	0,94	-1,86	-0,04	-0,67	2,36	-0,75	-0,61	-0,18	-3,03	-0,69	-0,8 ±1,53
BMI SDS	-1,23	-0,91	-0,45	1,15	-0,5	-1,62	0,9	-0,35	3,14	0,18	0,64	0,59	<b>-2,39</b>	0,32	-0,03 ±1,36
IGF-1 (ng/ml)	305,5	326	175	257	219	100,5	<b>82,6</b>		<b>45,2</b>	<b>151</b>	121,8	400,1	<b>30</b>	79,3	
Norma	193-731	163-584	101-267	141-483	88-452	88-452	111-551	116-358	94-252	220-972	143-693	183-850	57-316	49-283	
25(OH) Vit D (ng/ml)	35,9	22,4	32	34,5	<b>11,5</b>	25,7	23,4	25,5	23	29,4	<b>8,5</b>	29,8	<b>11,7</b>	<b>17,1</b>	23,6 ± 8,68
Gęstość mineralna kości L1-L4, z score	<b>-2,02</b>	<b>-2,03</b>	<b>-1,09</b>	-0,22	<b>-2,01</b>	<b>-1,05</b>	<b>-2,75</b>	<b>-1,1</b>	0,3	<b>-2,4</b>	-0,25	<b>-2,91</b>	-2,8	<b>-4,18</b>	-1,75 ± 1,24

SDS: odchylenie standardowe; H: wzrost; IGF-1: insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1

są powiązane z niskim wzrostem. Pacjenci mieli prawidłowy wzrost, jeśli mutacje nie naruszały fragmentu *Runt domain*. Ponadto autorzy wykazali korelację pomiędzy niskorosłością a liczbą nadliczbowych zębów [8]. Mutacje powodujące klasyczny fenotyp CCD i poważne defekty uzębienia (zęby nadliczbowe, opóźnione wyrzynanie zębów) są również powiązane z fragmentem *Runt domain* genu *RUNX2* [4,8]. U naszego pacjenta występują typowe cechy dysplazji obojczykowo-czaszkowej, współwystępowanie niedoboru wzrostu i dużej liczby zębów nadliczbowych.

Doniesienia w piśmiennictwie na temat terapii hormonem wzrostu u pacjentów z dysplazją obojczykowo-czaszkową i niedoborem wzrostu są bardzo ograniczone, zwłaszcza z uwagi na rzadkość występowania tego schorzenia. W wymienionym wyżej badaniu Dinçsoy Bir F. i wsp., jeden

z pacjentów nie odniósł korzyści z rocznej terapii hormonem wzrostu. Warto jednak zaznaczyć, że w chwili rozpoczęcia kuracji pacjent osiągnął już wiek 15 lat, zaś autorzy nie podali wieku kostnego.

Inni autorzy [1] z kolei opisali zadowalający efekt leczenia somatotropiną u 7-letniej dziewczynki. Można więc spekulować, że rozpoczęcie terapii hormonem wzrostu u pacjentów z dysplazją obojczykowo-czaszkową może skutkować osiągnięciem poprawy tempa wzrastania tylko wtedy, gdy leczenie rozpocznie się we wczesnym okresie życia, pamiętając, że do istotnego zahamowania tempa wzrostu u tych chorych dochodzi pomiędzy 4 a 8 rokiem życia. Jednakże należałoby przeprowadzić randomizowane badania kontrolne celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii hormonem wzrostu w tej populacji chorych.

---

## Piśmiennictwo / References

1. Çamtosun E., Akıncı A., Demiral E. et al.: A cleidocranial dysplasia case with a novel mutation and growth velocity gain with growth hormone treatment. *J Clin Res. Pediatr. Endocrinol.*, 2018:0211.R2.
2. Koszowski R., Myrda J., Pajak J.: Nieprawidłowości szczękowo-zgryzowo-zębowe w przebiegu dysplazji obojczykowo-czaszkowej – opis przypadku. *Dent. Med. Probl.*, 2004:41, 811-816.
3. Mundlos S.: Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. *J Med Gen.* 1999:36, 177-182.
4. Jaruga A., Hordyjewska E., Kandzierski G. et al.: Cleidocranial dysplasia and RUNX2-clinical phenotype-genotype correlation. *Clin Genet.* 2016:90(5), 393-402.
5. Shaikh R., Shusterman S.: Delayed dental maturation in cleidocranial dysplasia. *J. Dent. Child.*, 1998:65, 325-329.
6. Cooper S.C., Flaitz C.M., Johnston D.A., Lee B., Hecht J.T.: A natural history of cleidocranial dysplasia. *Am J Med Genet.*, 2001:104 (1), 1-6.
7. Dinçsoy Bir F., Dinçkan N., Güven Y. et al.: Cleidocranial dysplasia: Clinical, endocrinologic and molecular findings in 15 patients from 11 families. *Eur J Med Genet.*, 2017:60(3), 163-168.
8. Yoshida T., Kanegane H., Osato M. et al.: Functional analysis of RUNX2 mutations in Japanese patients with cleidocranial dysplasia demonstrates novel genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet.*, 2002:71(4), 724-738.
9. Bhat M.A., Laway B.A., Mantoo S. et al.: Cleidocranial dysplasia: a rare cause of disproportionate severe short stature. *Oman Medical Journal*, 2012 Vol. 27:No.5, 408-410.
10. Jensen B.L.: Somatic Development in Cleidocranial Dysplasia. *Am J Med Genet.*, 1990:35, 69-74.
11. Garg R.K., Agrawal P.: Clinical spectrum of cleidocranial dysplasia: a case report. *Cases J.*, 2008:1, 377.

