

Displasia cleidocraneal: reporte de un caso

Cleidocranial dysplasia: a case report

Olga Medina^{a,c}, Nelson Muñoz^{a,b}, Carlos Moneriz^d

^aHospital Naval, Cartagena. Colombia

^bDepartamento de Pediatría. Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Colombia

^cDepartamento de Pediatría. Facultad de Medicina, Universidad del Sinú Elías Bechara Zainum. Cartagena. Colombia

^dGrupo Bioquímica y Enfermedad. Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Colombia

Recibido el 18 de julio de 2016; aceptado el 27 de septiembre de 2016

Resumen

Introducción: La displasia cleidocraneal (DCC) es un raro síndrome esquelético de herencia autosómica dominante que se caracteriza por anomalías dentales y anormalidades óseas. Estas manifestaciones clínicas no requieren tratamiento en la mayoría de los casos. La enfermedad es causada por mutación en el gen *RUNX2* (CBAF1), ubicado en el brazo corto del cromosoma 6. **Objetivo:** Reportar un caso de DCC y realizar una revisión bibliográfica enfocada en hallazgos clínicos y diagnóstico. **Caso clínico:** Paciente de 3 años de edad, con diagnóstico clínico de DCC en el momento del nacimiento. Con evidencia de desarrollo incompleto de huesos craneales, tórax en campana, adecuada dentición y presencia de clavículas. El análisis molecular reportó que el paciente es portador de la variante patogénica c.674G>A en el gen *RUNX2*, confirmando el diagnóstico. **Conclusiones:** La DCC es una patología poco frecuente, con unas características clínicas específicas. Es de suma importancia establecer el diagnóstico oportuno en estos pacientes con el fin de ofrecerles una mejor calidad de vida, y si es el caso, un adecuado tratamiento.

Abstract

Introduction: Cleidocranial dysplasia (CCD) is a rare skeletal autosomal dominant syndrome characterized by dental anomalies and bone abnormalities. These clinical manifestations do not require treatment in most cases. The disease is caused by mutation in the gene *RUNX2* (CBAF1), located on the short arm of chromosome 6. **Objective:** To report a case of CCD and perform a literature review focused on clinical manifestations and diagnosis. **Case report:** A 3 year old patient, who was clinically diagnosed with CCD since birth. The patient showed incomplete development of cranial bones, bell-shaped thorax, adequate dentition and presence of clavicles. Molecular analysis reported that the patient is carrying the pathogenic variant c.674G>A in the *RUNX2* gene, confirming the diagnosis. **Conclusions:** The CCD is a rare condition, with special clinical features. It is important to establish early diagnosis in these patients in order to offer a better quality of life, and if necessary, appropriate treatment.

Palabras clave:

Displasia cleidocraneal, *RUNX2*, autosómico dominante, Mutación

Keywords:

Cleidocranial dysplasia, *RUNX2*, Autosomal dominant, Mutation

Correspondencia:
Carlos Moneriz Pretell
cmonerizp@unicartagena.edu.co

Introducción

La displasia cleidocraneal (DCC) es un raro síndrome esquelético (1:1.000.000) de herencia autosómica dominante con penetrancia genética casi completa con expresión clínica variable^{1,2}, causada por mutación en el gen *RUNX2* (Runt-related transcription factor 2)¹. Este gen codifica la síntesis de la proteína *RUNX2*, también denominada CBFA1 (core-binding factor subunit alpha-1), la cual participa en la diferenciación osteoblástica y en la morfogénesis del esqueleto^{1,3}. La DCC en el 60% de los casos puede presentar mutación puntual y en el 10% puede presentar delección, en el porcentaje restante de pacientes no se ha encontrado mutación alguna del gen, se asume que existe heterogeneidad de loci por lo que otros genes podrían estar implicados⁴.

La DCC se caracteriza por presentar prominencia frontal y parietal, braquicefalia, cierre tardío de las suturas craneales, hipoplasia o aplasia de clavículas y múltiples anomalías dentales^{3,5-11}. Aunque en algunos puede presentarse normalidad clavicular¹². Todas estas manifestaciones suelen ser muy variables, incluso entre los miembros de una misma familia. La DCC puede detectarse desde edades muy tempranas, e inclusive en el período prenatal a través de hallazgos ecográficos^{13,14}.

Los individuos con DCC son más bajos que sus hermanos no afectados y son más propensos a tener problemas esqueléticos y ortopédicos tales como pie plano, valgo y escoliosis^{4,6}. El desarrollo neuro-madurativo y la expectativa de vida son normales, con una talla alcanzada en la adultez de 165 cm en hombres y 156 cm en las mujeres. Las principales complicaciones son otitis media aguda recurrente (62%) e hipoacusia (38%)¹⁵.

Las displasias esqueléticas son enfermedades genéticas de evolución crónica y requieren de un manejo multidisciplinario, enfocado en medidas de apoyo sintomático, de soporte, pero también preventivo y anti-cipatorio^{1,9}.

En este artículo se reporta el caso de un preescolar de 3 años de edad diagnosticado con DCC al momento de su nacimiento. El objetivo es alertar al cuerpo médico sobre la importancia de establecer el diagnóstico oportuno en estos pacientes con el fin de ofrecerles una mejor calidad de vida, y si es el caso un adecuado tratamiento.

El respaldo del diagnóstico en este caso está basado en elementos clínicos, radiológicos y moleculares. La revisión de la historia clínica contó con la autorización del Hospital Naval de Cartagena de la Ciudad de Cartagena (Colombia), de acuerdo con la Resolución 008430 de 1993 y la Resolución 2378 de 2008 del Ministerio de Salud y Protección Social.

Caso clínico

Preescolar de 3 años de edad, controlado desde su nacimiento en el Hospital Naval de Cartagena en la ciudad de Cartagena de Indias (Colombia). Hijo de una madre de 22 años, primer embarazo controlado, nacido por parto vaginal y sin complicaciones. Gestación de 39⁺² semanas, peso de nacimiento 3.320 g; longitud 49 cm; perímetro cefálico de 33 cm; Apgar 8 en el primero minuto y 10 a los 5 min; Grupo sanguíneo B, Rh positivo. Los antecedentes familiares no reportan otros miembro de la familia con similares características fenotípicas o talla baja.

En el examen físico del recién nacido destacaba ausencia de huesos del caraneo palpables, puente nasal amplio con hipertelorismo ocular. El tórax fue normal, clavículas palpables y no se evidenciaron deformidades. El examen de abdomen y extremidades fue normal. En el examen neurológico se describió tono, fuerza y sensibilidad conservado, reflejos arcaicos presentes.

La radiografía de cráneo mostró desarrollo incompleto de los huesos craneales (figura 1A), planteándose el diagnóstico de DCC. La Tomografía Computada (TC) realizada una semana después del nacimiento, mostró ausencia de calcificaciones de los huesos frontales y parietales, permaneciendo estas estructuras en estado membranoso.

La TC cerebral con reconstrucción tridimensional realizado al mes de vida reportó alteración en la morfología de la bóveda craneana por ausencia en el proceso de calcificación de las estructuras membranosas de los huesos frontales, parietales y temporales, lo que condiciona una mayor amplitud de las suturas craneales y de las fontanelas (figura 1B). Lo anterior confirmó la ausencia del proceso de calcificación de las estructuras membranosas de los huesos craneales¹⁶. Al tercer mes de nacido, una resonancia magnética del sistema nervioso central reconfirmó ausencia de osificación de los huesos frontales y parietales. En ese mismo período, la radiografía de tórax mostró una silueta cardiopulmonar normal, sin opacidades en campos pulmonares, con arcos costales normales, impresionando con un menor desarrollo del tercio lateral de clavículas y con escápulas algo hipoplásicas (figura 2A). En la radiografía de caderas al cuarto mes de nacimiento se evidenció ausencia de osificación del pubis, asociado a hipoplasia de huesos iliacos (figura 2B).

A los dos años de edad, la radiografía de cráneo y columna dorsal reportaron asimetría de bóveda craneana, con diastasis de sutura y fontanela anterior abierta. En la columna dorsal se apreció escoliosis, densidad ósea normal, altura y forma de cuerpos vertebrales normales y espacios intervertebrales conservados.

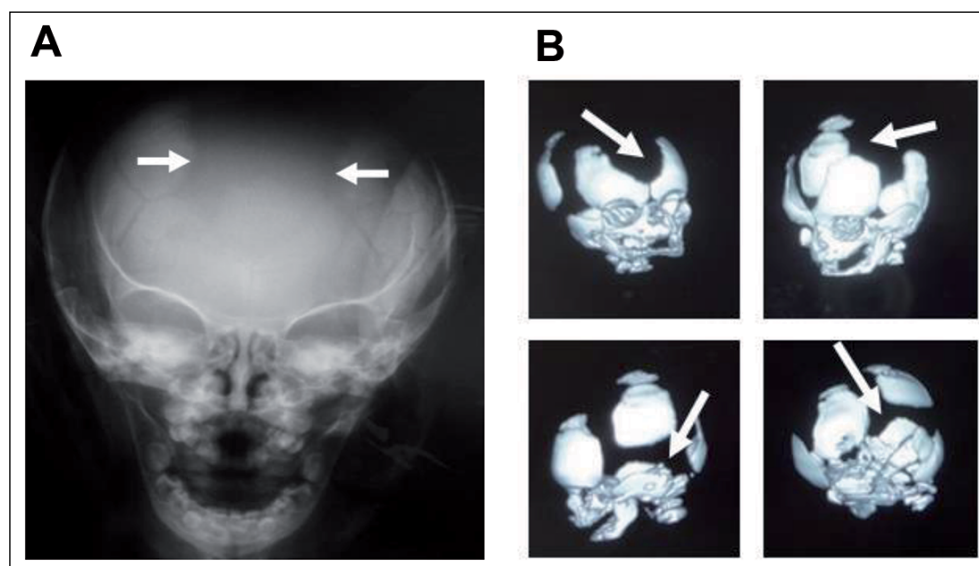


Figura 1. A: Radiografía de cráneo del paciente con displasia cleidocraneal (1 mes de nacido): Las flechas señalan el desarrollo incompleto de los huesos craneales a los pocos días de nacido. **B:** Tomografía computada cerebral con reconstrucción tridimensional al mes de nacido: Las flechas señalan alteración en la morfología de la bóveda craneana por ausencia en el proceso de calcificación de las estructuras membranosas de los huesos frontales, parietales y temporales, lo que condiciona una mayor amplitud de las suturas craneales y de las fontanelas.

El estudio citogenético en sangre periférica mostró cariotipo 46, XY (50 metafases analizadas, 600 bandas) sin alteraciones numéricas ni estructurales.

En el examen físico de control a la edad de 3 años se encontró a un paciente con un peso de 13 Kg (0-1 DE), talla: 93 cm (0-1 DE), cráneo bifido, puente nasal amplio con impresión de hipertelorismo ocular (figura 3A), depresión de la tabla ósea a nivel de hueso frontal apreciable sólo en las fotos de frente pero no de perfil (figura 3 B, C y D), sin hipoplasia mediofacial (figura 3A). No se encontraron alteraciones dentarias al momento del examen, ni paladar hendido (figura 3E). El tórax en campana (figura 4A), abdomen sin hallazgos patológicos, extremidades con hiperlaxitud, clavículas palpables, sin anomalías aparentes (figuras 4B y 4C), manos sin alteraciones óseas ni de tejidos blandos, no se evidenció braquidactilia ni pulgar ancho (figura 5A y 5B), pie plano (figura 5C) y *genu valgo* (figura 5D). En el sistema nervioso no se encontraron signos de déficit neurológico aparente. No se le realizó evaluación auditiva.

El estudio molecular para la secuenciación completa del gen *RUNX2* reportó que el paciente es portador de la variante patogénica c.674G>A en el gen *RUNX2*, lo cual confirmó el diagnóstico de DCC. Esta variante produce el cambio del aminoácido arginina por glutamina en la posición 225 de la cadena polipeptídica, afectando un residuo altamente conservado entre especies (p.Arg225Gln)¹⁷. Este cambio ha sido previamente descrito como mutación patogénica asociada a Displasia cleidocraneal, en las bases de datos de mutaciones ClinVar-NCBI y HGMD (Human Gene Mutation Database) con ID CM992614. Esta variante también ha sido previamente descrita en la base de datos

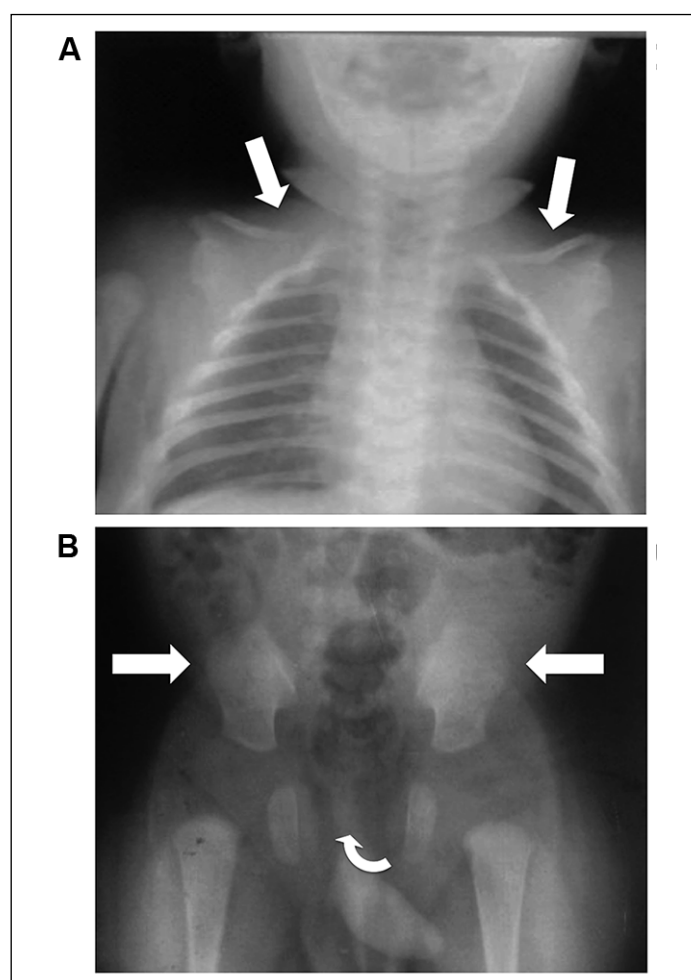


Figura 2. A: Radiografía de tórax (2 meses de edad): Impresiona un menor desarrollo del tercio lateral de clavículas, las escápulas algo hipoplásicas. **B:** Radiografía de cadera (4 meses de edad): No se observa osificación del pubis, hipoplasia de huesos iliacos.

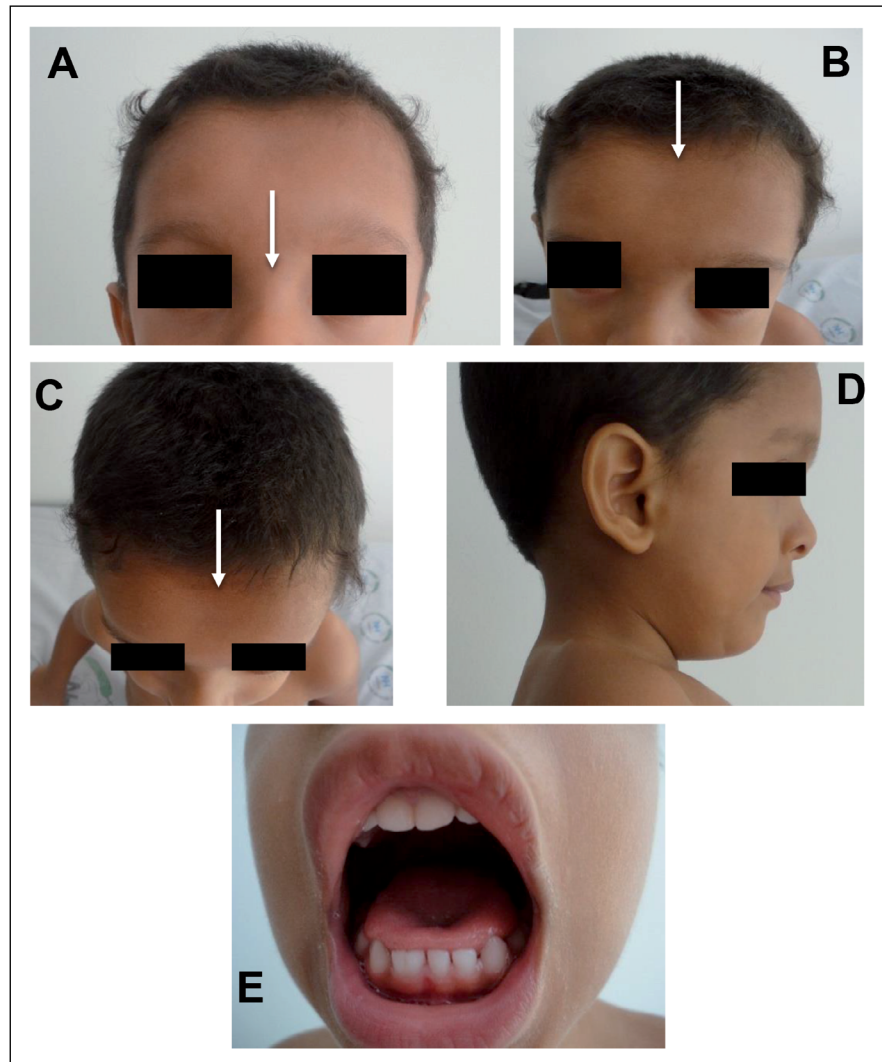


Figura 3. Fenotipo craneofacial y dental del paciente con displasia cleidocraneal a los 3 años de edad. **A:** Impresiona hipertelorismo con puente nasal amplio. **B y C:** Se observa la depresión de la tabla ósea a nivel de hueso frontal. **D:** No es posible apreciar depresión de la tabla ósea en la foto de perfil. **E:** Se observa dentadura en buen estado, sin anomalías.

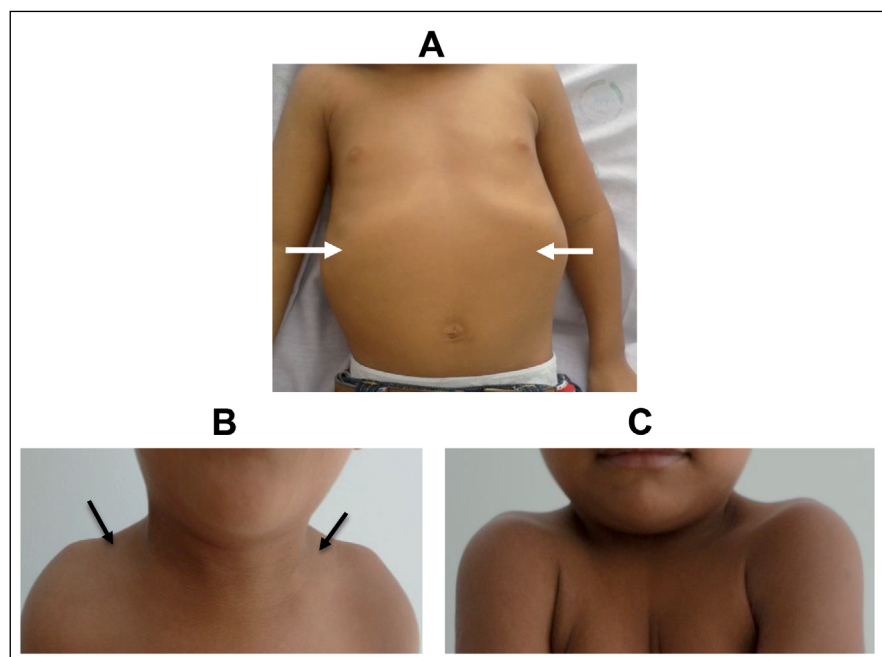


Figura 4. **A:** Tórax en forma de campana del paciente con displasia cleidocraneal: Paciente de 3 años de edad con diagnóstico de displasia cleidocraneal. En la vista frontal del pecho, las flechas señalan el ensanchamiento de las costillas en la parte inferior. **B y C:** Clavículas palpables, sin anomalías clínicas evidentes al examen físico.

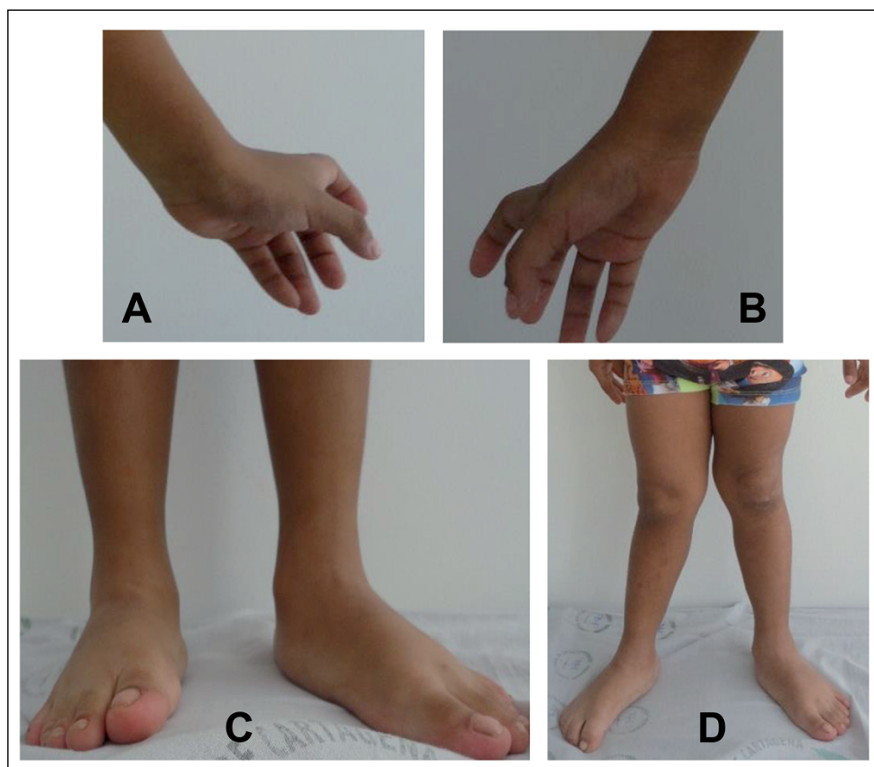


Figura 5. Características miembros inferiores y superiores. **A y B:** No se evidencian malformaciones en extremidades superiores. **C:** Pie Plano. **D:** Se evidencia *genu valgum*.

dbSNP (NCBI) con ID rs104893991, sin frecuencia en la población control, donde la propia base de datos la reporta con significado clínico patógeno.

Discusión

La presencia de un recién nacido con ausencia de huesos craneales llamó la atención por la probabilidad de una alteración cromosómica con compromiso óseo. Éste hallazgo clínico desde el momento del nacimiento requiere de todas las ayudas diagnósticas necesarias para llevar a cabo un diagnóstico acertado y así determinar con prioridad la necesidad de un tratamiento específico para estos pacientes¹⁸⁻²⁰.

Desde la Institución Prestadora de Servicios donde se encontraba el paciente se cumplieron los siguientes pasos en la evaluación clínica orientada hacia la etiología: se realizó una historia clínica completa, con énfasis en la historia familiar sobre antecedentes similares que pudieran sugerir causas genéticas del problema a su vez que antecedentes perinatales; examen físico detallado, con descripción de todos los hallazgos clínicos del paciente; valoración de medidas antropométricas: peso, talla y perímetro cefálico; se realizó una evaluación global del niño; luego del planteamiento de impresión diagnóstica se realizaron los exámenes complementarios como estudios imagenológicos, estudio de cario-

tipo para detectar o descartar posible cromosomopatía y estudio molecular del gen. Se entregó información a la familia del posible diagnóstico del paciente y de los seguimientos a realizar con el especialista.

La entidad que presenta el paciente del caso es muy rara, pero con signos clínicos característicos¹⁹, ya que presentó desde el momento del nacimiento desarrollo incompleto de los huesos craneales y puente nasal amplio con impresión de hipertelorismo ocular, lo que atrae de manera considerable la atención del pediatra tratante en ese instante y de inmediato se le solicitan y realizan los estudios pertinentes, confirmando el diagnóstico de DCC; razón por la cual es de suma importancia realizar un buen examen físico y valoración neonatal para de esta manera detectar y diagnosticar la patología oportunamente²¹. La historia del paciente no reportaba antecedentes familiares que hicieran sospechar de una anomalía hereditaria, por lo tanto, todo apunta a una mayor probabilidad de una mutación de novo.

Existen muchos criterios diagnósticos para esta entidad, en este caso no se presentaron ciertas anomalías como: dientes supernumerarios con apiñamiento dental, y maloclusión; la dentición anormal, incluyendo retraso en la erupción de la dentición secundaria (no se pudo evidenciar ya que el paciente no tenía la edad para realizar de forma natural dicho proceso); hipoplasia clavicular que resulta en hombros estrechos

al examen físico, aunque se observa cierta hipoplasia en el estudio radiológico. No se presentaron anomalías de mano tales como braquidactilia, dedos afilados y amplios, pulgares cortos. Estos individuos son más propensos a tener otros problemas esqueléticos/ortopédicos, tales como pie plano, *genu valgo* y escoliosis⁴, los cuales se evidenciaban en el presente paciente.

La mutación tiene como consecuencia la haploinsuficiencia de RUNX2 y pobre diferenciación celular de los precursores osteoblásticos. La expresión de RUNX2 es constitutiva en la osteogénesis neoplásica y la elevación en su expresión se ha asociado a la etiología del sarcoma. Su sobreexpresión en ratones predispone el desarrollo de linfoma de células T, osteopenia y fracturas múltiples, y en seres humanos al desarrollo de craneosinostosis, hipoplasia maxilar y braquidactilia²².

El diagnóstico diferencial incluye displasia mandibuloacral, anomalías dentarias²³, pseudoartrosis congénita de la clavícula²⁴, síndrome de Yunis-Varon²⁵, picnodisostosis²⁶, hipofosfatasa²⁷, hipotiroidismo congénito²⁸, entre otras entidades que comparten ciertas características clínicas.

No existe tratamiento específico para los problemas óseos, pero estos pacientes deben contar con seguimiento y evaluación periódica por el servicio de traumatología, ya que dentro de las complicaciones descritas destacan la dislocación de hombros y la artrosis en la etapa adulta^{21,29,30}. Al mismo tiempo el cuidado dental debe ser prolijo, requiriendo evaluación dental desde un comienzo³⁰. Es importante la protección para los casos con bóveda craneal poco osificada para evitar riesgos de trauma y su respectiva valoración otorrinolaringológica. El manejo de las manifestaciones orofaciales debe ser realizado por un equipo multidisciplinario para obtener buenos resultados³¹. Los familiares directos tienen un 50% de heredar esta mutación. Por este motivo, se recomienda realizar el estudio genético predictivo a todos aquellos parientes en riesgo.

Como conclusión, la displasia cleidocraneal es una patología poco frecuente en nuestro medio, con unas características clínicas especiales y llamativas si se realiza un buen examen físico al paciente. La mayoría

de los casos no tienen tratamiento específico, pero en determinadas circunstancias se podrían hacer intervenciones quirúrgicas para corregir anomalías físicas y así mejorar en cierta manera la calidad de vida del paciente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad de Cartagena, plan de fortalecimiento y sostenibilidad del Grupo de Bioquímica y Enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena y al hospital Naval de Cartagena (Colombia) por facilitar el acceso a la información.

Referencias

- D'Alessandro G, Tagariello T, Piana G. Cleidocranial dysplasia: etiology and stomatognathic and craniofacial abnormalities. *Minerva Stomatol.* 2010; 59: 117-27.
- Dhiman NK, Singh AK, Sharma NK, Jaiswara C. Cleidocranial dysplasia. *National journal of maxillofacial surgery.* 2014;5:206-8.
- Wang J, Huang X, Lai C, Jiang K. Clinical spectrum of cleidocranial dysplasia in a family with twins. *Pediatr Int.* 2013;55:392-5.
- Mendoza-Londono R, Lee B. Cleidocranial Dysplasia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., (eds.). *GeneReviews(R)*. Seattle (WA) 1993.
- Bufalino A, Paranaíba LM, Gouvêa AF, Gueiros LA, Martelli-Júnior H, Junior JJ, et al. Cleidocranial dysplasia: oral features and genetic analysis of 11 patients. *Oral Dis.* 2012;18:184-90.
- Mundlos S. Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. *J Med Genet.* 1999;36:177-82.
- Trigui M, Ayadi K, Elhassan MO, Zribi M, Chabchoub I, Keskes H. [Cleidocranial dysplasia: report of 2 cases and literature review]. *Arch Pediatr.* 2011;18:672-7.
- da Cunha LF, Caetano IM, Dalitz F, Gonzaga CC, Mondelli J. Cleidocranial dysplasia case report: remodeling of teeth as aesthetic restorative treatment. *Case Rep Dent.* 2014;2014: 901071.
- Singh S, Sharma S, Singh H, Wazir ND. Cleidocranial dysplasia: a case report

- illustrating diagnostic clinical and radiological findings. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:ZD19-20.
10. Paul SA, Simon SS, Karthik AK, Chacko RK, Savitha S. A review of clinical and radiological features of cleidocranial dysplasia with a report of two cases and a dental treatment protocol. *Journal of pharmacy & bioallied sciences.* 2015;7: S428-32.
 11. Mahajan PS, Jayaram AP, Negi VC. Rare case of multiple aggressive vertebral hemangiomas. *Journal of natural science, biology, and medicine.* 2015;6:439-42.
 12. Singh A, Goswami M, Pradhan G, Han MS, Choi JY, Kapoor S. Cleidocranial Dysplasia with Normal Clavicles: A Report of a Novel Genotype and a Review of Seven Previous Cases. *Molecular syndromology.* 2015;6:83-6.
 13. Takenouchi T, Sato W, Torii C, Kosaki K. Progressive cognitive decline in an adult patient with cleidocranial dysplasia. *Eur J Med Genet.* 2014;57: 319-21.
 14. Hermann NV, Hove HD, Jorgensen C, et al. Prenatal 3D ultrasound diagnostics in cleidocranial dysplasia. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25:36-9.
 15. Cooper SC, Flaitz CM, Johnston DA, Lee B, Hecht JT. A natural history of cleidocranial dysplasia. *Am J Med Genet.* 2001;104:1-6.
 16. Lin WD, Lin SP, Wang CH, Tsai Y, Chen CP, Tsai FJ. RUNX2 mutations in Taiwanese patients with cleidocranial dysplasia. *Genet Mol Biol.* 2011;34:201-4.
 17. den Dunnen JT, Antonarakis SE. Nomenclature for the description of human sequence variations. *Human genetics.* 2001;109:121-4.
 18. González GE, Caruso PA, Small JE, Jyung RW, Troulis MJ, Curtin HD. Craniofacial and temporal bone CT findings in cleidocranial dysplasia. *Pediatr Radiol.* 2008;38:892-7.
 19. Anthonappa RP, Yan-Hui F, King NM, Rabie AB, You-Qiang S. Novel complex disease allele mutations in cleidocranial dysplasia patients. *J Oral Pathol Med.* 2014;43:798-800.
 20. Matsushita M, Kitoh H, Kaneko H, Mishima K, Itoh Y, Tokita Y, et al. A novel in-frame deletion of the RUNX2 gene causes a classic form of cleidocranial dysplasia. *J Bone Miner Metab.* 2014;32:96-9.
 21. Shen Z, Zou CC, Yang RW, Zhao ZY. Cleidocranial dysplasia: report of 3 cases and literature review. *Clin Pediatr (Phila).* 2009; 48: 194-8.
 22. Ortega RI, Obando FS. Displasia cleidocraneal: presentación de un caso. *Universitas Médica.* 2016; 57: 115-22.
 23. Abanto J, Imparato JCP, Guedes-Pinto AC, Bönecker M. Anomalías dentarias de impacto estético en odontopediatría: Características y tratamiento. *Revista Estomatológica Herediana.* 2014; 22: 171.
 24. Maldonado EH, Cock PR, de Ortopedia R. Pseudoartrosis congénita de la clavícula. Reporte de un caso. *Rev Colomb Ortop Traumatol.* 2006; 20: 65-7.
 25. Elizondo-Dueñez R, Rivera-Silva G, Abdala HM, López-Altamirano M, Martínez-Menchaca HR. Síndrome de Yunis-Varon. *Gaceta Médica de México.* 2012; 148: 81-2.
 26. Velázquez LG. Picnodisostosis: Reporte de un caso. *Revista Mexicana de Ortopedia Pediatría.* 2004; 6: 22-4.
 27. Luna Ceballos E, Domínguez Pérez ME, Álvarez Núñez R. Hipofosfatasa: Presentación de un caso. *Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología.* 2001; 15: 87-9.
 28. Pantoja Ludueña M, Mazzi Gonzales de Prada E, Paulsen Sandi K. Hipotiroidismo congénito. A propósito de un caso. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría.* 2002; 41: 11-4.
 29. Vij R, Batra P, Vij H. Cleidocranial dysplasia: complete clinical, radiological and histological profiles. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013.
 30. Araya I, García M, Pantoja M, Espinoza A. Caso clínico-radiológico para diagnóstico. *Rev Chil Pediatr.* 2013; 84: 550-3.
 31. Park TK, Vargervik K, Oberoi S. Orthodontic and surgical management of cleidocranial dysplasia. *Korean J Orthod.* 2013; 43: 248-60.