



Displasia cleidocraneal: presentación de caso

Cleidocranial dysplasia: case presentación

Ariadna García Moreno¹ <https://orcid.org/0000-0003-2142-7591>

Yahima Borroto Barbosa² <https://orcid.org/0000-0001-9322-7615>

1 Policlínico Orlando Santana, Mariel, Artemisa

2 Policlínico Docente José Hipólito Pazos y Caballero, San Antonio de los Baños, Artemisa

RESUMEN

La displasia cleidocraneal forma parte de un grupo heterogéneo de trastornos del esqueleto óseo, de herencia autosómica dominante. Causada por cambios (mutaciones o variantes patogénicas) en el gen RUNX2 (originalmente llamado gen CBFA1). Este gen codifica una proteína que afecta el desarrollo óseo y la proliferación de osteoblastos sanos. Se caracteriza por ausencia o hipoplasia de las clavículas, persistencia de las fontanelas abiertas y existencia de anomalías dentales múltiples. El objetivo del artículo es presentar un caso describiendo el comportamiento de la displasia cleidocraneal en una gestante con aspectos clínicos y genéticos de la enfermedad.

El diagnóstico debe hacerse oportunamente para tomar acciones médico-quirúrgicas que mejoren la calidad de vida de estos pacientes, su manejo debe ser multidisciplinario. El Asesoramiento genético de la displasia se basa en la herencia autosómica dominante, en la cual la probabilidad del riesgo para los pacientes de tener hijos afectados es del 50 %.

Palabras clave: Displasia cleidocraneal, RUNX2, autosómico dominante, hipoplasia de clavícula.

ABSTRACT

Cleidocranial dysplasia is part of a heterogeneous group of disorders of the bone skeleton, of autosomal dominant inheritance. Caused by changes (mutations or pathogenic variants) in the RUNX2 gene (originally called the CBFA1 gene). This gene encodes a protein that affects bone development and the proliferation of healthy osteoblasts. It is characterized by absence

or hypoplasia of the clavicles, persistence of open fontanelles, and the existence of multiple dental abnormalities. The objective of the article is to present a case describing the behavior of cleidocranial dysplasia in a pregnant woman with clinical and genetic aspects of the disease. The diagnosis must be made promptly to take medical-surgical actions that improve the quality of life of these patients; its management must be multidisciplinary. Genetic counseling for dysplasia is based on autosomal dominant inheritance, in which the probability of risk for patients to have affected children is 50%.

Keywords: Cleidocranial dysplasia, RUNX2, autosomal dominant, clavicle hypoplasia.

INTRODUCCIÓN

La displasia cleidocraneal forma parte de un grupo heterogéneo de trastornos del esqueleto óseo, también conocidas como osteocondrodismplasias, displasias esqueléticas, que se caracterizan por anomalías en el crecimiento y el mantenimiento del hueso y el cartílago.¹⁻² Descrita por primera vez en 1766 por Morand y posteriormente en 1897 por Pierre Marie y Sinton que la nombran "disostosis cleidocraneal". Es también conocida en la literatura médica con los nombres: Síndrome de Scheuthauer Marie Sinton y disostosis mutacional.²

La Disostosis cleidocraneal. se transmite con un patrón de herencia autosómica dominante, displasia generalizada de los huesos y dientes, con una prevalencia de 1/1.000.000 habitantes.³ De esta enfermedad hereditaria músculo-esquelética, algunos estudios recientes encuentran que su origen es por mutaciones en el gen CBFA1/RUNX2, un factor de transcripción que activa la diferenciación osteoblástica, ubicado en el brazo corto del cromosoma seis, no presenta predilección por sexo o raza.⁴⁻⁵

Este gen controla la diferenciación osteoblástica de las células precursoras y es esencial en la formación de hueso endocondral y membranoso. También se ha vinculado con la morfogénesis dentaria.⁶

Aunque se describe herencia autosómica dominante en la mayor parte de los casos, se han reportado unos pocos que siguen una herencia recesiva.⁷⁻¹⁰ La forma dominante responde a mutaciones del CBFA1/RUNX2 (6p21) del factor de transcripción CBFA1, encargado de la diferenciación osteoblástica. Lo que supone una alteración preferente de la osificación membranosa que produce, ante todo, defectos craneales, claviculares y pélvicos. Otros genes mutados implicados en esta patología son el MSX2 (5q34-35) que cursa con hipoplasia

clavicular.¹¹⁻¹⁴

El signo patognomónico es la aplasia o hipoplasia de una o ambas clavículas. Los signos clínicos son inconstantes y en ocasiones, dan lugar a formas incompletas del síndrome, fundamentalmente asociadas a alteraciones craneales, claviculares y pélvicas. A la inspección general destaca un retraso moderado del crecimiento presente ya desde el púrpulo que se traduce en una talla baja adulta; habitualmente menor de 160 cm en varones y de 150 cm en mujeres.¹⁵⁻¹⁶

En la cabeza se destaca un cráneo grande y braquicéfalo, el abombamiento fronto parietal con suturas y fontanela anterior amplias; son frecuentes los huesos wormianos. Los senos paranasales y las celdillas mastoideas tienen un desarrollo tardío o incompleto; los huesos esfenoidales son pequeños.¹⁵⁻¹⁶

En la cara se denota hipertelorismo y ligero exoftalmos. Las anomalías dentarias presentes son: dientes supernumerarios, mala implantación, malaoclusión y posibles alteraciones estructurales (hipoplasia del esmalte, caries precoz, quistes de retención, aplasias); el paladar es ojival (a veces con fisura palatina), hay presencia de hipertrofia gingival. Las anomalías del músculo esternocleidomastoideo son fosas supra e infraclavicular ausentes, hipoplasia o aplasia de clavículas e hiperfuncionalidad de la articulación del hombro.¹⁵⁻¹⁶

El tórax es estrecho arriba y aplanado lateralmente. Existe alteración de la cintura escapular por la aplasia o hipoplasia clavicular, con aspecto de hombros caídos y relieve de la apófisis coracoides. La ausencia o la hipoplasia clavicular propicia movimientos atípicos, aproximando los hombros delante del pecho y, a veces, costilla cervical.¹⁵⁻¹⁶

En las extremidades puede existir ligero acortamiento de los miembros, alteraciones de las manos: dedos de longitud asimétrica, segundo metacarpiano largo, falanges medias pequeñas (2º y 5º dedos), acortamiento de las falanges distales que son anchas y a veces se acompañan de uñas curvas. En la raquis y pelvis pueden existir espondilosis y espondilolistesis, así como, espina bífida oculta, hipoplasia de las ramas púnicas o ausentes; ilion pequeño y estrecho, la cabeza femoral ensanchada, retraso de osificación y cuello corto. El acetábulo puede ser plano.¹⁵⁻¹⁶

El objetivo del trabajo es describir el comportamiento de la Disostosis cleidocraneal en una gestante del Municipio de Artemisa, con la consideración de aspectos clínicos y genéticos.

MÉTODO: Se realizó un estudio descriptivo de tipo reporte de casos, efectuado en el servicio

de consultas del Centro Provincial de Genética de la provincia Artemisa. Se hizo una exhaustiva anamnesis, un examen clínico, árbol genealógico de la familia de la gestante afectada de disostosis cleidocraneal en cinco generaciones y se confeccionó la historia clínica genética. Se llevó a cabo una detallada revisión de la literatura y se consultó el OMD (Oxford Medical Databases) y la base de datos electrónica OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) para el diagnóstico de la entidad.

Durante la investigación se respetaron los principios éticos descritos en la declaración de Helsinki de 2010 para investigaciones médicas. Se contó con el consentimiento informado de la paciente para la realización de los estudios y la toma de fotografías para el diagnóstico y la publicación de los resultados. Se contó con la aprobación del Consejo Científico y el Comité de Ética de la institución.

REPORTE DEL CASO

Gestante de 23 años de edad, que es remitida al Centro Provincial de Genética Médica en Artemisa por estrechamiento de la cintura escapular, historia obstétrica: gestaciones 3, partos 2 y abortos 0 (G₃ P₂ A₀), con antecedentes personales de osteocarditis, migraña, escoliosis, dos hijas previas con hipoplasia clavicular (Disostosis cleidocraneal) y varios miembros de la familia paterna con hipoplasia clavicular, operados de la columna vertebral, cráneos grandes, hombros caídos y miembros inferiores zambos.

Al examen clínico de la gestante se observa un cráneo grande (circunferencia cefálica mayor del 97 percentil), con fosa anterior cerrada, facies cuadradas con frente prominente, Nariz: puente nasal deprimido, Región ocular: ojos muy separados (hipertelorismo), desviaciones hacia arriba de las hendiduras palpebrales (mongoloides), Boca grande, filtro largo, dentición: hipoplasia del esmalte, se mantiene dentición temporal, Mentón saliente con relación al maxilar superior (prognatismo) (ver Fig 1).

Cuello: corto con buena movilidad.

Torax: asimétrico, estrechamiento cintura escapular, pectus excavatum (pecho en embudo), región dorsal: ligera fovea supraescapular bilateral, escoliosis dorsal (ver Fig 1).

Abdomen no viceromegalia.

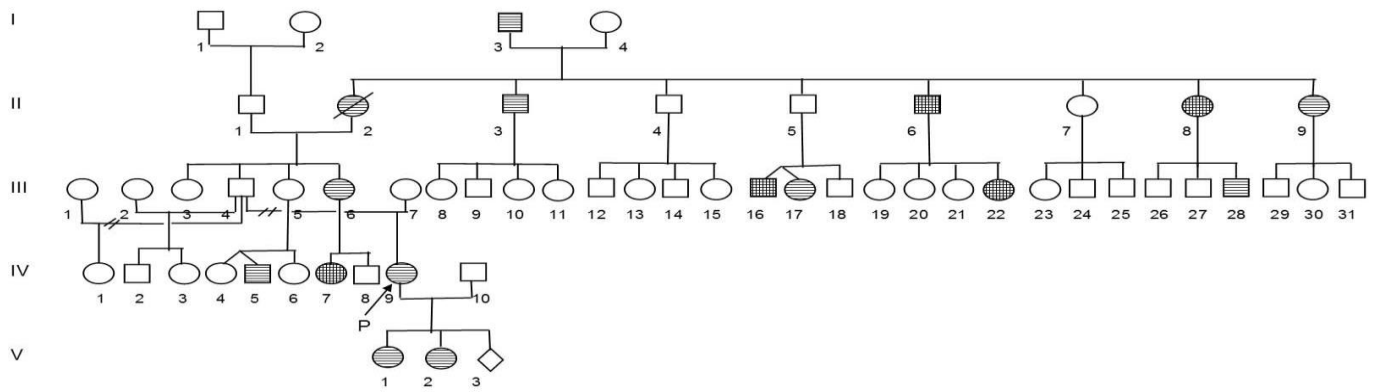
Extremidades: superiores con manos grandes, dedos fusiformes, pliegues palmares normales, clinodactilia en quinto dedo bilateral e inferiores sin alteraciones. Genitales propios del sexo.

SNC: Tono muscular conservado.



Figura 1. Paciente con DCC.

Se confeccionó primeramente el árbol genealógico y se logró obtener cinco generaciones completas, donde hay un fallecido (fig.2).



Leyenda:

- Masculino con Hipoplasia de clavícula, cráneo grande y operado de columna vertebral.
- Femenina con Hipoplasia de clavícula, cráneo grande y operado de columna vertebral.
- ▣ Masculino con hombros caídos y zambos.
- Femenino con hombros caídos y zambos.

Fig. 2: Árbol genealógico de la familia de la paciente.

De los 57 miembros, se detectó la afección en 16 personas (28.1 %): 6 (37.5 %) pertenecen al sexo masculino y 10 (62.5 %) al femenino.

Al confeccionar el árbol genealógico, se obtuvo un patrón de herencia autosómico dominante con expresividad variable, debido a que se presenta la enfermedad en todas las generaciones con diferentes signos y síntomas.

DISCUSION

A nivel mundial se han realizado diversas investigaciones sobre la Disostosis cleidocraneal. Los aspectos genéticos del síndrome de Disostosis cleidocraneal, ya están establecidos y el patrón de herencia encontrado coincide con el que informan otros autores.¹⁷⁻¹⁸ La investigación presentada "Anomalous origin of the anterior cerebral artery and congenital skull dysplasia. Case report. Neurol Med Chir Tokyo"¹⁹ describe un paciente con esta afección en el cual encuentran un origen anómalo de la arteria cerebral anterior. La pseudoartrosis congénita de las clavículas y las anomalías morfológicas cráneo-faciales son las alteraciones más frecuentes.²⁰⁻²²

En nuestro país se realizan estudios similares, tales como "Displasia cleidocraneal. Revista Cubana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello"¹⁵ y "Caracterización de la disostosis cleidocraneal en una familia"¹⁶ donde se realizaron estudios clínicos y radiológicos a familias afectadas.

Los estudios moleculares permiten conocer los genes implicados en la diferenciación osteoblástica¹¹ y en el desarrollo de osificación ósea, lo que permite también el diagnóstico, en aquellos casos con variantes clínicas en los cuales los síntomas y la radiología, no permita delinear bien por el fenotipo.

Sin embargo, no siempre hay una clara correlación entre el defecto genético y los fenotipos clínicos en todos los casos, lo que indica que pueden estar involucrados otros factores, incluso epigenéticos, reguladores y ambientales, con una prevalencia que oscila entre 1,1 y 7,6 por cada 10 000 nacimientos. No hay diferencias en la prevalencia de la enfermedad según etnia o género.^{11, 18}

La gestante estudiada presenta afecciones en cara, cráneo, tórax, extremidades y alteraciones dentarias.

Aunque solo se estudió la familia de la gestante, por los datos recogidos en el municipio no se tuvieron referencias que demostraran la presencia de esta deformidad en otro grupo familiar. Se presume que el gen mutado fue traído de un área geográfica donde existían muchos más afectados y al llegar a este municipio se introdujo este gen deletéreo, con patrón de herencia

autosómico dominante. Esto ha provocado que aparezca con una frecuencia mayor de lo esperado, tiene un alto riesgo de aparición, del 50% para cada descendiente de un progenitor afectado.

Este estudio brindó un asesoramiento genético importante a esta gestante, en función de que conocieran el alto riesgo (50%), de transmitir la deformidad a la próxima descendencia. Se le da a conocer a la paciente que esta es una enfermedad que varía en su presentación clínica y que ocasiona complicaciones que pueden afectar varios sistemas de órganos, las cuales deben ser intervenidas de modo temprano. Además, pese a ser una enfermedad de carácter sistémico, tiene un buen pronóstico, y solo en casos esporádicos relacionados con re-arreglos cromosómicos se asocia a déficit cognitivo. Dicho riesgo ya es conocido por la paciente ya que tiene dos hijas anteriores que padecen la enfermedad.

Este reporte de caso estuvo limitado ya que en nuestro país, aún no se realiza estudio molecular para esta afección; aspecto significativo para determinar la mutación asociada a esta deformidad, lo cual permitiría realizar investigaciones prenatales.

CONCLUSIONES

La Disostosis Cleidocraneal es un síndrome poco frecuente, que tiene un patrón de herencia autosómico dominante. El diagnóstico debe hacerse de forma oportuna, utilizando el método clínico o criterios, para tomar acciones médico-quirúrgicas que mejoren la calidad de vida de estos pacientes, su manejo debe ser multidisciplinario, ya que al presentar anomalías en varios sistemas deben ser evaluados por ortopedicos, otorrinolaringólogos, genetistas, como parte de un manejo integral de estos casos.

El Asesoramiento genético de la displasia se basa en la herencia autosómica dominante, en la cual el riesgo para los pacientes de tener hijos afectados es del 50 %. Cabe aclarar que esta es una enfermedad que varía en su presentación clínica que pese a ser una enfermedad de carácter sistémico, tiene un buen pronóstico, y solo en casos esporádicos relacionados con re-arreglos cromosómicos se asocia a déficit cognitivo.

REFERENCIAS

1. Ortega RI, Suárez-Obando F. Displasia cleidocraneal: presentación de un caso. Univ Med. 2016[citado 4 Nov 2023];57(1):115-122. Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/download/16535/13254/58583>
2. Delis-Fernández R, Escudero-Alemán R, Pérez-Alfonso A. Síndrome de Marie Sainton.

Presentación de casos. Acta Médica del Centro [Internet].2011 [citado 4 Nov 2023]; 5 (2):[aprox.4p.].Disponible en:

<https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/572>

3. Castro Araya A, Escobar López E, García Moreno G. Displasia cleidocraneal: Revisión y estudio de las características clínicas y radiográficas de una familia chilena. Rev. Odontopediatr. Latinoam. [Internet]. 2021 [citado 4 de Nov 2023];1(1). Disponible en: <https://revistaodontopediatria.org/index.php/alop/article/view/108>

4. Zhang YW, Bae SC, Takahashi E, Ito Y. The cDNA cloning of the transcripts of human PEBP2aA/CBFA1 mapped to 6p12.3-p21.1, the locus for cleidocranial dysplasia. Oncogene.1997; 15:367-71.

5.Yohko F, Morio T, Yoshiyasu F, Yasunori T, Enkaku F, Fuisawa H. Histological and analytical studies of a tooth in patient with cleidocranial dysostosis. J Oral Sci. 2011; 43(2):85-89.

6. Laredo Filho J, Carneiro Filho M, Rangel JPA, Carrasco MJM. Hereditary cleidocranial dysostosis: clinical, radiological and genetic aspects. Folha Med. 2009; 95(3):161-8.

7. Namara CM, O’Riordan BC, Blake M, Sandy JR. Cleidocranial Dysplasia: Radiological Appearances on Dental Panoramic Radiography. Dentomaxillofac Radiol. 2012; 28:89-97.

8 Mustelier Fernández C, Chang Lago M, Almunia Leyva A, Molero Segrera M. Disostosis cleido-craneal: Estudio clínico, radiográfico y genético de una familia. Rev cubana med [Internet]. 1999 [citado 4 Nov 2023] ; 38(2): 117-122. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75231999000200005&lng=es.

9. Yamachika E, Tsujigiwa H. Identification of a Stop codon mutation in the CBFA1 runt domain from a patient with cleido craneal dysplasia and cleft lip. J Oral Pathol Med. 2011; 30:381-383.

10. Moret Y. Enfermedades Genéticas que afectan la cavidad bucal: Revisión de la literatura. Acta Odontol. Venez [Internet]. 2004 [citado 4 Nov 2023] ; 42(1): 52-57. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652004000100013&lng=es

11 Arocha Rodríguez R, Vázquez Cruz C, Vázquez Cruz A, Cruz Segundo R. Disostosis cleidocraneal. Estudio familiar. Rev cubana med [Internet]. 2002 [citado 4 Nov 2023]; 41(3):178-184.Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232002000300010&lng=es.

12. Golan I, Baumert U. Dentomaxillofacial Variability of Cleidocraneal dysplasia: clinikoradiological presentation and systematic review. *Dentomaxillofac Radiol.* 2009; 32:347-354.
13. Golan I, Baumert U. Radiological Findings and Molecular Genetic Confirmation of Cleidocranial Dysplasia. *Clin Radiol.* 2008; 57(6):525-529.
14. Tanaka JL, Ono E, Filho EM, Castilho JC, Moraes LC, Moraes ME. Cleidocranial dysplasia: importance of radiographic images in diagnosis of the condition. *J Oral Sci.* 2006; 48(3):161-166.
15. Rivero-Linares D, Capote-Tabares O. Displasia cleidocraneal. **Revista Cubana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello** [Internet]. 2021 [citado 4 Nov 2023]; 5 (1) Disponible en: <https://revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/200>
16. Márquez Ibáñez N, Santana Hernández E, Marrero Infante J, Fernández Pérez G, Tamayo Chang V. Caracterización de la disostosis cleidocraneal en una familia. *CCM* [Internet]. 2013 [citado 4 Nov 2023]; 17(4):425-432. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000400002&lng=es .
17. Mata Zubillaga D, de la Peña López S. Disostosis cleidocraneal. Revisión de once casos en cinco generaciones. *Anal Pediatr.* 2008; 69(2): 162-166.
18. Parrella RE, Di Gregorio F. Cleidocranial dysostosis. *Recent Prog Med.* 2009; 84(6):428-31.
19. Onishi H, Yamashita J, Enkaku F, Fuisawa H. Anomalous origin of the anterior cerebral artery and congenital skull dysplasia. Case report. *Neurol Med Chir Tokyo.* 1992; 32(5):296-9.
20. Yoshida T, Kanegane H, Osato M, Yanagida M, Miyawaki T, Ito Y. Functional analysis of RUNX2 mutations in Japanese patients with cleidocranial dysplasia demonstrates novel genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet.* 2002; 71 (4):724-38.
21. Quack I, Vonderstrass B, Stock M, Ayisworth AS, Becker A. Mutation analysis of core binding factor A1 in patients with cleidocranial dysplasia. *Am J Hum Genet.* 1999; 65(5):1268-78.
22. Kisiel BM, Kostrzewa G, Wlasienko P, Kruczek A, Gajdulewicz M, Maciejak D, Wisniewska M, Ploski R, Korniszewski L. Cleidocranial dysplasia in a Polish population: high frequency of the R193X mutation. *Clin Genet.* 2006;70(2):167-9