

# REPORTES DE CASO

doi:10.11144/Javeriana.umed57-1.dpc

## Displasia cleidocraneal: presentación de un caso

RITA IRIS ORTEGA<sup>1</sup>, FERNANDO SUÁREZ OBANDO<sup>1</sup>

**Cómo citar este artículo.** Ortega RI, Suárez-Obando F. Displasia cleidocraneal: presentación de un caso. Univ Med. 2016;57(1):115-122. doi: <http://10.11144/Javeriana.umed57-1.dpc>

### Resumen

La displasia cleidocraneal es una displasia esquelética de herencia autosómica dominante caracterizada por anomalías craneales, claviculares y dentales, causada por mutaciones o deleciones en el gen RUNX2. Se presenta el caso de una niña de 6,5 años que acude remitida por un retraso en el cierre de la fontanela anterior y en la osificación de la pelvis, en quien se realiza el diagnóstico por hallazgos clínicos y radiológicos.

**Palabras clave:** displasia cleidocraneal, clavícula, radiología, displasia esquelética.

### Title: Cleidocraneal Dysplasia: A Case Report

### Abstract

Cleidocranial dysplasia is a skeletal dysplasia characterized by autosomal dominant inheritance, cranial abnormalities, clavicular, and dental, caused by mutations or deletions in RUNX2 gene. We report the case of a girl of 6.5 years attended our submitted by delayed closure of the anterior fontanelle and ossification of the pelvis, in whom diagnosis is done by clinical and radiological findings.

**Key words:** Cleidocranial dysplasia, clavicle, radiology, skeletal dysplasia.

---

1 Médico(a) genetista, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 19/04/2015

Revisado: 13/05/2015

Aceptado: 03/06/2015

## Introducción

Las displasias esqueléticas, también conocidas como osteocondrodisplasias, son un grupo de trastornos del desarrollo que se caracterizan por anomalías en el crecimiento y el mantenimiento del hueso y el cartílago. Dicha anomalía afecta múltiples huesos tanto del esqueleto axial como del esqueleto apendicular [1]. La esquelotogénesis es el proceso de origen, formación y desarrollo del esqueleto que requiere una estrecha interacción entre diversos mecanismos reguladores que controlan la determinación y diferenciación celular, la orquestación de genes específicos de hueso y de cartílago y otros modificadores y la influencia de las interacciones célula-célula y célula-matriz.

Desde el punto de vista embriológico, cada osteocondrodisplasia es el resultado de una alteración en cualquiera de estos mecanismos, sea por un producto celular anormal o por un desbalance del desarrollo, generado por anomalías cromosómicas [2]. 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 [3]. Aunque las displasias esqueléticas individuales son poco frecuentes, si se consideran en conjunto, son relativamente comunes, con una prevalencia que oscila entre 1,1 y 7,6 por cada 10.000 nacimientos [3,4].

En relación con la ausencia o desarrollo incompleto de huesos específicos, como la clavícula, esta casi siempre se manifiesta de forma sindrómica, como en el caso de las acondrogénesis; sin embargo, la aplasia/hipoplasia de la clavícula es el signo patognomónico de la displasia cleidocraneal [5]. A menudo, la aplasia/hipoplasia se manifiesta por la presencia de hombros estrechos o inclinados con un cuello alargado. El individuo afectado puede ser capaz de aproximar los hombros sin dolor a la línea media sobre el tórax anterior. La palpación revela ausencia de la clavícula o hipoplasia, especialmente hacia el extremo final del acromion. Las radiografías permiten confirmar el diagnóstico [1]. A continuación se describe un caso de displasia cleidocraneal haciendo hincapié en los hallazgos radiológicos y discutiendo el pronóstico y la asesoría genética.

## Presentación de caso

El caso corresponde a una niña de 6 años de edad, que fue llevada a la consulta de Genética Médica, remitida por estudio de talla baja. La paciente es producto del segundo embarazo de una madre de 31 años de edad. El embarazo fue controlado hasta el término y cursó con hipertensión en el último mes. No requirió hospitalización al nacer. Pesó 3920 gramos y tuvo una talla de 51 centímetros. Ha tenido un desarrollo psicomotor normal. Como

antecedentes se reporta displasia del desarrollo de las caderas, sin cirugías u hospitalizaciones. Tiene un hermano menor de 5 años de edad, sano, sin anomalías esqueléticas. Como antecedentes familiares de importancia, su hermana mayor falleció a los 15 días de vida por una malformación de aorta, y según refiere la madre, sin anomalías esqueléticas. Su desarrollo psicomotor es normal, aunque presentó cierre tardío de fontanelas (a los 5 años de edad), dentición primaria prolongada y retención de dientes deciduales. En un estudio radiológico previo, se describió una alteración en la osificación del anillo púbico de la sínfisis del pubis y de las ramas iliopúbicas, hallazgo asociado a inmadurez de la pelvis y techos acetabulares cortos.

En el examen físico presenta peso de 24 kg (P75), una talla de 115,5 cm (P25) y perímetro cefálico de 52,5 cm (P75). Es normocéfala, con cabello de implantación baja en la línea anterior, sinofris, escleras azules, pabellones auriculares normoconfigurados de implantación normal, hipoplasia medifacial, prognatismo leve y cuello simétrico. Se evidencia tórax en embudo y clavículas hipoplásicas a la palpación. La paciente aproxima sin dificultad ambos hombros, hasta casi tocarse en la línea media anterior del tórax. Se auscultan ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos, murmullo vesicular universal, sin agregados, abdomen blando sin masas ni megalias,

no doloroso y genitales femeninos normales. Hay extremidades simétricas, hiperextensión de dedos de las manos, sin edema, reflejos osteotendinosos normales, fuerza conservada, simétrica en las cuatro extremidades. Además, las uñas de los dedos segundo y quinto de los pies son hipoplásicas.

De acuerdo con los hallazgos del examen físico y sus antecedentes clínicos, se sospecha displasia esquelética y se solicitan radiografías de huesos largos, columna vertebral, cráneo y manos comparativas, las cuales confirman el diagnóstico de displasia cleidocraneal. En las radiografías se aprecia hipoplasia clavicular bilateral, así como aspecto displásico bilateral de los acetábulos con incremento bilateral de la inclinación (ángulo acetabular derecho 30 grados; izquierdo, 36 grados) y aumento del diámetro cervicodiafisario. En la radiografía de manos se aprecia afilamiento de las epífisis distales de todos los dedos con mayor severidad en las falanges del primero, segundo y tercer dedos, bilateral (figura 1).

En la radiografía de tórax se aprecia la hipoplasia clavicular bilateral y la caja torácica en forma de campana. En la de pelvis, sínfisis púbica amplia y displasia bilateral de los acetábulos. En la de manos comparativa, epífisis en forma de cono de las falanges distales de los dedos de ambas manos, especialmente en los dedos primer a tercero bilaterales.



**Figura 1. Características radiológicas de la displasia cleidocraneal.** En la radiografía de tórax se aprecia la hipoplasia clavicular bilateral y la caja torácica en forma de campana. En la de pelvis, sínfisis púbica amplia y displasia bilateral de los acetábulos. En la de manos comparativa, epífisis en forma de cono de las falanges distales de los dedos de ambas manos, especialmente en los dedos primer a tercero bilaterales.

## Discusión

La displasia cleidocraneal es una patología de herencia autosómica dominante, con penetrancia completa y expresividad variable, resultante de la mutación con pérdida de función del gen *RUNX2* (*runt-related transcription factor 2*; locus 6p21.1), un factor de transcripción esencial para la diferenciación de los osteoblastos y maduración de los condrocitos [6]. La displasia cleidocraneal se caracteriza típicamente por la ausencia o hipoplasia de las clavículas, retraso en el cierre de las fontanelas y anomalías dentales [6]. El gen *RUNX2* es el único asociado a la displasia cleidocraneal. Entre el 60% y el 70% de los pacientes tienen una mutación identificable en el *RUNX2*. Cerca del 13% de los casos tienen microdeleciones que incluyen

*RUNX2* y genes contiguos. También se han reportado rearrreglos cromosómicos y deleciones que incluyen al locus 6p21.1, que se asocian a disrupción o déficit de *RUNX2*, y se han identificado más de 90 mutaciones en *RUNX2* [7]. No hay diferencias fenotípicas significativas entre los pacientes con deleciones, mutaciones con corrimiento del marco de lectura o mutaciones de sentido adverso de *RUNX2* [8].

El gen *RUNX2* se expresa desde etapas tempranas del desarrollo embrionario [9] y su principal función es encargarse de huesos y cartílagos con una fuerte expresión de carácter osteogénico y odontogénico [10]. También se ha demostrado que regula la expresión de otros genes asociados con el desarrollo óseo, como el colágeno tipo 1, la osteo-

calcina, la osteopontina y la colagenasa [10]. Algunos estudios sugieren que RUNX2 regula la expresión de moléculas en el mesénquima, que actúan recíprocamente en el epitelio dental para controlar su crecimiento y diferenciación. Esto explica en parte las anomalías dentales que se encuentran en pacientes con displasia cleidocraneal y en ratones heterocigotos para RUNX2 [8]. 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 braquidactilia [11].

Las principales manifestaciones clínicas de esta displasia son la aplasia o hipoplasia de las clavículas y la osificación insuficiente de la fontanela anterior. Las anomalías de las clavículas permiten el movimiento excesivo de los hombros, los que pueden ser aproximados anteriormente [12]. En la mayoría de los casos, las anomalías claviculares son bilaterales; cuando es unilateral, las anomalías del lado derecho son las más comunes. En el 10% de los casos, las clavículas están completamente ausentes [13]. Las características faciales

incluyen frente prominente, hipertelorismo, hipoplasia mediofacial, puente nasal deprimido y paladar alto [13]. Las anomalías esqueléticas descritas son baja talla, falanges distales cortas, tórax estrecho en forma de cono, escoliosis, rodilla valga o pie plano; en las manos, las características son las epifisis cónicas [14]. Las anomalías dentales incluyen dientes supernumerarios en la dentición primaria y secundaria, que conduce a apiñamiento y mal oclusión, que se exacerba por la retención de dientes primarios. También se presenta retraso en la erupción de dientes permanentes e hipoplasia del esmalte [12].

Usualmente, la displasia cleidocraneal no se asocia a déficit cognitivo; sin embargo, en reportes recientes, Cheng y cols. [11] informaron de una paciente con delección 6p21.2-p12.3, que incluía los genes CUL7, VEGFA, NFKBI, y RUNX2, quien además presentaba retraso en el desarrollo psicomotor y mala cicatrización de heridas. Northup y cols. [6] reportaron una paciente con displasia cleidocraneal asociado a un rearrreglo complejo del cromosoma 6 [der(6)ins(6)(p21.1q25.3q27)inv(6)(p25.3q27)], que resultó en disrupción del gen RUNX2, relacionado con alteraciones en el desarrollo psicomotor.

Radiológicamente, se puede encontrar un retraso en el cierre de las suturas sagital y metópica y de las fontanelas; así mismo, senos paranasales subdesarrollados o

ausentes, defectos claviculares, escapulas pequeñas y deformadas, acortamiento de las falanges medias, alargamiento del segundo metacarpiano, defectos del arco neural cervicotorácico, acuñamiento posterior de las vértebras torácicas, espondilólisis lumbar, crestas ilíacas hipoplásicas, retraso o ausencia de osificación del núcleo de la sínfisis púbica, ensanchamiento de la articulación sacroiliaca y cartilago trirradiado, cuello femoral varo, alargamiento de la cabeza femoral, calcáneos cortos, astrágalos estrechos y deformidades del antepié similares a las que aparecen en las manos [13].

No hay diferencias en la prevalencia de la enfermedad según etnia o género. La prevalencia se ha estimado en menos de un caso por millón, aunque esta puede estar subestimada, debido a que muchas personas con esta displasia no consultan [13].

El manejo debe ser individualizado, según las necesidades de cada paciente, derivadas de su fenotipo. Así, por ejemplo, el manejo quirúrgico de deformidades en clavículas con escisión del segmento clavicular será solo en caso de que estas causen problemas neurológicos, vasculares o en la piel. Las anomalías dentales son un aspecto importante en el tratamiento de estos pacientes: algunos requerirán múltiples tratamientos para extracción de dientes supernumerarios y lograr un correcto alineamiento dental [13].

También es importante identificar la pérdida de audición, que puede deberse a cambios estructurales y funcionales del hueso temporal y huesos del oído, junto con la formación inusual o anormal del paladar o disfunción de la trompa de Eustaquio, que puede requerir la colocación de tubos de ventilación; sin embargo, también la hipoacusia puede deberse a la función anormal de los nervios auditivos. Por lo tanto, es preciso que un otorrinolaringólogo evalúe a los pacientes de manera rutinaria y que sean sometidos a pruebas audiológicas.

La cirugía craneofacial puede ser necesaria para corregir las anomalías del cráneo. El cuello femoral varo se trata con osteotomía femoral [15]. En los casos en que se presenten con retardo mental o retardo del desarrollo psicomotor, es necesario descartar rerarreglos cromosómicos a través del cariotipo convencional o utilizando hibridación genómica comparativa, de acuerdo con el criterio clínico [16]. La consejería genética de la displasia se basa en la herencia autosómica dominante, en la cual el riesgo para la paciente de tener un hijo afectado es del 50%. Cabe aclarar que esta es una enfermedad que varía en su presentación clínica y que sus principales complicaciones son de orden dental y otorrinolaringológicas, 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 rearrreglos cromosómicos se asocia con déficit cognitivo; de ahí que la consejería genética deba ser parte del manejo integral de cada caso [17,18].

## Referencias

- Hudgins L, Vaux K. Pectoral girdle, spine, ribs, and pelvic girdle. En: Stevenson RE, Hall JG, editors. *Human malformations and related anomalies*. Oxford: Oxford University Press; 2006. p. 806-7.
- Briggs MD, Bell PA, Pirog KA. The utility of mouse models to provide information regarding the pathomolecular mechanisms in human genetic skeletal diseases: The emerging role of endoplasmic reticulum stress (Review). *Int J Mol Med*. 2015;35(6):1483-92.
- Kumar P. Skeletal malformations. En: Kumar P, Barbara B, editors. *Congenital malformations*. Oxford: Oxford University Press; 2008. p. 806-7.
- Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet*. 1986;23(4):328-32.
- Mundlos S. Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. *J Med Genet*. 1999. 36(3):177-82.
- Northup JK, Matalon R, Lockhart LH, Hawkins JC, Velagaleti GV. A complex chromosome rearrangement, der(6)ins(6)(p21.1q25.3q27)inv(6)(p25.3q27), in a child with cleidocranial dysplasia. *Eur J Med Genet*. 2011;54(4):e394-8.
- Cohen MM Jr. Biology of RUNX2 and cleidocranial dysplasia. *J Craniofac Surg*. 2013;24(1):130-3.
- Zheng Q, Sebald E, Zhou G, Chen Y, Wilcox W, Lee B, Krakow D. Dysregulation of chondrogenesis in human cleidocranial dysplasia. *Am J Hum Genet*. 2005;77(2):305-12.
- Baek JE, Choi JY, Kim JE. Skeletal analysis and differential gene expression in Runx2/Osterix double heterozygous embryos. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;451(3):442-8.
- Olley R, Xavier GM, Seppala M, Volponi AA, Geoghegan F, Sharpe PT, Cobourne MT. Expression analysis of candidate genes regulating successional tooth formation in the human embryo. *Front Physiol*. 2014;5:445.
- Chen CP, Lin SP, Liu YP, Chern SR, Wu PS, Chen YT, et al. 6p21.2-p12.3 deletion detected by aCGH in an 8-year-old girl with cleidocranial dysplasia and developmental delay. *Gene*. 2013;523(1):99-102.
- Roberts T, Stephen L, Beighton P. Cleidocranial dysplasia: a review of the dental, historical, and practical implications with an overview of the South African experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115(1):46-55.
- Currall V, Clancy R, Dimond D, Amirfeyz R, Kershaw C, Gargan M. Cleidocranial dysplasia. *Current Orthopaedics*. 2007;21(2):159-62.
- Karaguzel G, Aktürk FA, Okur E, Gümele HR, Gedik Y, Okten A. Cleidocranial dysplasia: a case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(3):134-6.
- Gomleksiz C, Arslan E, Arslan S, Pusat S, Arslan EA. Delayed diagnosis of cleidocranial dysplasia in an adult: a case report. *Acta Med Acad*. 2014;43(1):92-6.
- El-Gharbawy AH, Peeden JN Jr, Lachman RS, Graham JM Jr, Moore SR,

- Rimoin DL. Severe cleidocranial dysplasia and hypophosphatasia in a child with microdeletion of the C-terminal region of RUNX2. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(1):169-74.
17. Shen Z, Zou CC, Yang RW, Zhao ZY. Cleidocranial dysplasia: report of 3 cases and literature review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009;48(2):194-8.
18. Wang J, Huang X, Lai C, Jiang K. Clinical spectrum of cleidocranial dysplasia in a family with twins. *Pediatr Int*. 2013;55(3):392-5.

---

**Correspondencia**

Rita Iris Ortega Rico

r.ortega@javeriana.edu.co

---