Displasia cleidocraneana: caso clínico con hallazgos prenatales y seguimiento posnatal

Cleidocranial dysplasia: clinical case with prenatal findings and postnatal follow-up

Olivia M. González-Burgos^{1*}, Nubia J. Martínez-Mendoza² y Gabriela Vera-Argüelles³

¹Servicio de Radiología, Hospital Militar Regional de Especialidades, Guadalajara, Jalisco; ²Servicio de Radiología Intervencionista, Hospital Central Militar, Ciudad de México; ³Escuela de Medicina, Instituto de Ciencias y Estudios Superiores de Tamaulipas, Campus Ciudad de México, Ciudad de México. México

RESUMEN

La displasia cleidocraneana es una patología esquelética generalizada que involucra principalmente a los huesos de osificación intramembranosa: cráneo, clavículas y huesos planos. Ha sido identificada desde la vida prenatal por hipomineralización del cráneo y diferentes alteraciones claviculares. Compartimos un caso clínico de una mujer sana, en el segundo trimestre del embarazo, con un feto con acortamiento de huesos largos, ausencia de hueso nasal y quistes de plexos coroideos que en su evaluación prenatal demostró criterios radiológicos clásicos de displasia cleidocraneana.

Palabras clave: Diagnóstico prenatal. Displasia cleidocraneana. Disostosis cleidocraneana. Ausencia de hueso nasal.

ABSTRACT

Cleidocranial dysplasia is a generalized skeletal pathology, which mainly involves the intra-membrane ossification bones: skull, clavicles and flat bones. It has been identified since prenatal life by hypomineralization of the skull and different clavicular alterations. We share a clinical case of a healthy woman, in the second trimester of pregnancy, with a fetus with shortening of long bones, absence of nasal bone and choroid plexus cysts that in her prenatal evaluation demonstrated classical radiological criteria of cleidocranial dysplasia.

Keywords: Prenatal diagnosis. Cleidocranial dysplasia. Cleidocranial dysostosis. Absence of nasal bone.

Correspondencia:

*Olivia M. González-Burgos

E-mail: olivita007@hotmail.com

Recibido: 16-01-2020

Aceptado: 14-04-2020

DOI: 10.24875/ARM.20000007

1665-2118/© 2022 Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, AC. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La displasia o disostosis cleidocraneana (DCC) es un trastorno esquelético generalizado que afecta principalmente, pero no en exclusiva, a los huesos de osificación intramembranosa¹⁻³. El espectro clínico abarca desde la tríada clásica caracterizada por retardo en el cierre de las suturas craneales, hipoplasia o aplasia clavicular y anomalías dentales¹ (afección cráneo-clavícula-dientes), hasta la forma leve con anomalías dentales aisladas sin las características esqueléticas¹; sin embargo, otros autores sostienen que el signo patognomónico es la aplasia o hipoplasia de una o ambas clavículas⁴.

La incidencia se estima en 1 por 200,000 nacidos vivos⁵. El patrón de herencia es autosómica dominante con expresividad variable, sin predilección de sexo^{2,6,7}. En el 20-40% de los casos reportados, la condición ocurre esporádicamente². Suele estar causada por una mutación en el gen RUNX2 que codifica el factor de transcripción CBFA1 en el cromosoma 6p21. Este gen es esencial para la diferenciación osteoblástica, tanto para la formación ósea membranosa como endocondral⁷. No obstante, en el 40% de los casos aparece de manera espontánea, sin aparente causa genética⁸.

El diagnóstico se realiza por la presencia de las características fenotípicas y radiológicas típicas, o por la demostración de la alteración genética^{1,9}. El diagnóstico prenatal se ha realizado desde la semana 13.6 de gestación¹⁰, la mayoría de las veces en casos de madre afectada por el padecimiento o con historia familiar positiva.

Se presenta un caso de DCC clásica con un diagnóstico prenatal de sospecha durante la ecografía obstétrica.

CASO CLÍNICO

Mujer de 32 años, aparentemente sana, secundigesta. Su esposo, de 38 años, y su hijo mayor, de 8 años, sin enfermedades conocidas. Acude a ecografía estructural a la semana 20.4 de gestación, detectándose las siguientes alteraciones morfológicas fetales: acortamiento simétrico de los huesos largos, los cuales en promedio se ubicaron 2.5 desviaciones estándar por debajo de la normalidad para su edad gestacional, cráneo con pobre osificación de los huesos frontal y parietal, presencia de quistes en ambos plexos coroideos de 4 y 5 mm de diámetro (Fig. 1), y falta de osificación del hueso nasal. Se consideraron los diagnósticos de cromosomopatía *versus* displasia esquelética. La paciente fue sometida a amniocentesis, obteniendo cariotipo 46 XX. En los estudios ecográficos subsecuentes, a las semanas 29.0 y 35.4, se observó resolución espontánea de los quistes de plexos coroideos y los mismos hallazgos óseos; en el último control, la restricción en el crecimiento de los huesos largos fue de hasta 5 semanas menor en relación con la edad gestacional por la fecha de la última menstruación, ubicándose 3.3 desviaciones estándar por debajo de lo normal. No se documentaron alteraciones en la densidad ni en la forma de los huesos, ni se identificaron fracturas. En los órganos internos no se documentaron alteraciones anatómicas asociadas ni reducción en las dimensiones del tórax. Se estableció el diagnóstico de displasia esquelética en un feto cromosómicamente normal con historia familiar negativa para displasias.

Nació por vía abdominal a la semana 39, con peso de 2,830 g y talla de 50 cm, documentándose en la exploración física diástasis de

FIGURA 1. A: corte sagital del cráneo de feto de 20.3 semanas, en el que se observa pobre osificación de los huesos frontal y parietal, y ausencia del hueso nasal. La flecha señala el hueso occipital. **B:** quistes de plexos coroides bilaterales.

las suturas del cráneo, fontanela anterior amplia, paladar ojival, articulaciones laxas con ángulos de abducción y aducción amplios en ambos hombros y tórax *excavatum*.

Se realizaron estudio radiológico completo de la recién nacida y ecografía transfontanelar y abdominal. En las radiografías se documentaron, en el cráneo, fontanelas bregmática y lambdoidea amplias, muy pobre osificación de los huesos parietal, frontal y occipital con múltiples huesos wormianos, así como ausencia de huesos nasales (Fig 2). En el tórax se observó aplasia clavicular bilateral, con solo 11 costillas del lado derecho (Fig. 3). En la pelvis se observaron ilíacos cortos, pobre osificación del isquion y falta de osificación del pubis. En la mano se identificaron los extremos distales de las falanges distales del segundo al quinto dedo de aspecto puntiagudo y la segunda falange del quinto dedo hipoplásica. Los estudios de ecografía no mostraron alteraciones.

Con el antecedente prenatal y los hallazgos clínicos y radiológicos posnatales se diagnosticó una displasia cleidocraneana. Se realizaron exploración

FIGURA 2. Radiografía lateral de cráneo de la neonata que muestra fontanelas con muy pobre osificación de los huesos parietal, frontal y occipital, con múltiples huesos wormianos, así como ausencia de hueso nasal.

FIGURA 3. Radiografía de tórax neonatal que muestra aplasia clavicular, dato patognomónico de la disostosis cleidocraneana, con solo 11 costillas en el lado derecho.

física y estudios radiológicos complementarios a la familia, sin documentar otro caso de displasia

ósea. El estudio genético no se realizó. La paciente continuó un seguimiento multidisciplinario por las especialidades de pediatría, ortopedia, genética y cirugía maxilofacial.

El siguiente control radiológico en nuestra institución lo tuvo a los 18 meses. Clínicamente se encontró con peso y talla bajos, menores del percentil 3 para su edad cronológica. Radiológicamente se observaron cráneo braquicéfalo, fontanela anterior amplia y sutura sagital abierta, con múltiples huesos wormianos y pobre osificación de la base del cráneo (Fig. 4). El tórax se identificó de aspecto cónico, con cintura escapular estrecha, costillas cortas y oblicuas, siendo solo 11 en el lado derecho, aplasia claviclar bilateral y escoliosis dorsolumbar. En la pelvis, huesos ilíacos pequeños con disminución de su diámetro transversal, falta de osificación del pubis y pobre definición de los acetábulos (Fig. 5). En la mano, retardo en la osificación de los huesos del carpo, terceras falanges de los dedos de aspecto cónico y pseudoepífisis en el segundo metacarpiano y en las falanges distales del segundo al quinto dedos (Fig. 6).

En el expediente clínico se documenta que a la edad de 3 años se detectan clínicamente dientes supernumerarios y superpuestos, iniciando manejo ortodóncico. Con estos datos se considera una presentación con la tríada clásica (afección cráneo-dientes-clavículas).

DISCUSIÓN

La disostosis cleidocraneana es una condición congénita que inicialmente se pensó que solo afectaba la osificación intramembranosa (cráneo, clavículas y huesos planos), y de ahí

FIGURA 4. A-B: Radiografías anteroposterior y lateral de cráneo de la paciente. **C-D:** Comparación con controles sanos de un paciente de la misma edad. En la paciente se observa **(A)** braquicefalia, fontanela anterior amplia y sutura sagital abierta, con múltiples huesos wormianos, y **(B)** pobre osificación de la base del cráneo y no se define la silla turca.

FIGURA 5. A: Radiografía que muestra el tórax de aspecto cónico, con cintura escapular estrecha, costillas cortas y oblicuas, con solo 11 del lado derecho, aplasia claviclar bilateral y escoliosis dorsolumbar. **B:** Radiografía de pelvis que muestra los huesos ilíacos y falta de osificación del pubis.

el nombre cleidocraneal³. En la actualidad se conoce que múltiples huesos de osificación endocondral están involucrados en menor

FIGURA 6. A: radiografía de mano del caso. **B:** comparación con una radiografía de una paciente de la misma edad sin el padecimiento. **A:** se observa retardo en la osificación carpal, terceras falanges de los dedos de aspecto cónico y pseudoepífisis en el segundo metacarpiano y en las falanges distales del segundo al quinto dedo (flechas).

grado¹¹ y que la alteración es progresiva; por tanto, es un trastorno generalizado y se considera más preciso el término displasia^{2,9}.

El caso que presentamos muestra la forma clásica de la afección, con la tríada de alteración de cráneo, clavículas y dientes. Las principales características descritas de la DCC involucran estos segmentos: cráneo braquicéfalo con fontanelas amplias que pueden permanecer abiertas toda la vida^{1,11}, múltiples huesos wormianos^{2,4,7,9} (Figs. 2-4); clavículas ausentes (ya sea de manera unilateral o bilateral) en alrededor del 10% de todos los casos (Figs. 3-5), y más comúnmente las clavículas muestran diversos grados de hipoplasia y malformaciones³, resultando en hipermotilidad de los brazos¹²; dientes supernumerarios, retención prolongada de la dentición temporal y falla en la erupción de los dientes permanentes^{3,8}.

Otras hallazgos descritos en este síndrome son acortamiento o ausencia de huesos nasales^{2,8}, hipoplasia mandibular y del hueso

cigomático, haciendo que la cara parezca más pequeña¹³, paladar alto, en ocasiones hendido, hipoplasia de los senos paranasales^{2,3,8,12}, base del cráneo cartilaginosa, defectos en la osificación de la silla turca y el clivus (Fig. 4)¹¹; tórax en forma de campana^{3,8} o cono¹, con diámetro superior estrecho, escápulas hipoplásicas, costillas con moderado acortamiento e inclinación hacia abajo, 11 costillas¹³ (Figs. 3-5); columna vertebral con tortícolis, escoliosis, xifoescoliosis, acuñamiento posterior de las vértebras torácicas¹³; pelvis con ilíacos hipoplásicos, ausencia u osificación deficiente del pubis^{1,7,11,13}; individuos generalmente de baja estatura, con pseudoepífisis de metacarpianos y metatarsianos³, afilamiento de las falanges distales de las manos¹³, carpo con osificación retrasada^{3,9} (Fig. 6), cabeza femoral alargada con cuello corto^{1,4}, *coxa vara*, *genu valgo* y displasia patelar¹³.

Lo relevante de nuestro caso, además de compartir los hallazgos radiológicos clásicos en la etapa neonatal y de lactancia, es analizar los hallazgos obstétricos que permitieron la aproximación diagnóstica. La combinación de los hallazgos prenatales, con ausencia de hueso nasal, quistes de plexos coroides y acortamiento de huesos largos (ubicados en el percentil 2 y 5), los tres considerados marcadores suaves de cromosomopatías en el segundo trimestre¹⁴, orientó el diagnóstico a este grupo de afecciones; sin embargo, una vez conocido el resultado normal del cariotipo, no se sospechó DCC dado que no existía antecedente heredofamiliar, y se consideró el cuadro como una displasia esquelética inespecífica que justificaba el seguimiento neonatal inmediato en el mismo centro hospitalario de atención prenatal. Alguno de los diagnósticos diferenciales considerados fueron osteogénesis imperfecta en una variedad

de moderada gravedad o hipofosfatasia. Ahora reconocemos que en toda paciente obstétrica atendida en un tercer nivel de atención con diagnóstico diferencial de displasia esquelética fetal se deberán incluir la medición de ambas clavículas, la exploración de los huesos de la pelvis y la columna vertebral, y una evaluación tridimensional del esqueleto.

El diagnóstico prenatal de DCC ha sido documentado desde la semana 13.6 de gestación¹⁰. La ausencia de hueso nasal en el segundo trimestre del embarazo ha sido previamente identificada por otros autores asociada al diagnóstico DCC^{5,15} y es congruente con los hallazgos radiológicos descritos en niños y adultos, y clínicamente con un puente nasal deprimido. Por tanto, es esperable que cualquiera de las características descritas de la enfermedad, tanto las clásicas como las secundarias, puedan ser documentadas desde la vida fetal.

En todos los casos revisados de diagnóstico prenatal de DCC^{5,10,15-18}, incluido el propio, el común denominador ha sido la hipomineralización del calvario, reflejando con esto la afección principal de los huesos de osificación intramembranosa. De manera secundaria, otros datos comunes en dos o más casos han sido hipoplasia clavicular^{10,16,17}, acortamiento de los huesos largos por debajo del percentil 5^{16,17,19} y ausencia del hueso nasal^{5,15}. Eventualmente, otros casos han reportado pseudoartrosis (fractura) de la clavícula¹⁵, falta de morfología en S de la clavícula¹⁶, deficiente osificación e hipoplasia de los ilíacos y retardo grave en la osificación de la columna vertebral¹⁰.

Nuestra paciente presentó quistes de plexos coroideos de forma bilateral en el segundo trimestre, hallazgo que en nuestro conocimiento

previamente no se ha documentado como parte de los hallazgos prenatales de la DCC.

Hay pocos reportes en la literatura de diagnóstico prenatal prospectivo de DCC con historia familiar negativa, pero en la mayoría de estos se ha descubierto un fenotipo característico de DCC en la madre o en otro miembro de la familia durante el seguimiento obstétrico; solo se identificó un caso¹⁸ que no tenía antecedente heredofamiliar y los padres no presentaban la afección. En nuestro caso, la falta de antecedentes heredofamiliares permite inferir que se trata de una variante patogénica probablemente *de novo*.

CONCLUSIONES

La identificación prenatal de hipomineralización de los huesos del cráneo, aun en ausencia de antecedentes herodofamiliares positivos para displasias esqueléticas, debe alertar la sospecha diagnóstica de DCC, ya que es la característica fetal más constante, y se deberá realizar un estudio dirigido que incluya evaluación de las clavículas y de la pelvis ósea.

Deberá realizarse una cuidadosa evaluación del esqueleto en los casos de fetos con ausencia de hueso nasal y quistes de plexos coroideos con un cariotipo normal. El hueso nasal en el feto con DCC está ausente, por ser esta una característica propia de la afección en la vida posnatal. Se requiere mayor investigación para conocer si existe una verdadera asociación entre los quistes coroideos en el segundo trimestre y las displasias óseas.

El diagnóstico prenatal temprano es posible en familias diagnosticadas con DCC o en madres con fenotipo característico; sin embargo,

no debe excluirse esta posibilidad, aun en ausencia de antecedentes heredofamiliares, puesto que puede tratarse de una mutación *de novo*, como en el caso que compartimos.

AGRADECIMIENTOS

A todo el personal del servicio de radiología y ultrasonido del Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología, por su apoyo invaluable.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que no recibieron financiamiento para este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Machol K, Mendoza-Londono R, Lee B. Cleidocranial dysplasia spectrum disorder. 2006 Jan 3 [Updated 2017 Nov 16]. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
2. Pan CY, Tseng YC, Lan TH, Chang HP. Craniofacial features of cleidocranial dysplasia. J Dent Sci. 2017;12:313-8.
3. Toro B, Pérez A, Fierro C. Disostosis cleidocraneal: revisión bibliográfica a propósito de un caso clínico. J Oral Res. 2012;1:22-6.
4. Márquez-Ibáñez N, Santana-Hernández EE, Marrero-Infante JM, Fernández-Pérez GE, Tamayo-Chang VJ. Caracterización de la disostosis cleidocraneal en una familia. CCM. 2013;17:425-32.
5. Soto E, Richani K, Goncalves LF, Devers P, Espinoza J, Lee W, et al. Three-dimensional ultrasound in the prenatal diagnosis of cleidocranial dysplasia associated with B-cell immunodeficiency. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;27:574-9.
6. Montes-Carmona JF, Albarracín-Arjona B, Rodríguez-Jara PM, López-Martos R, Gómez NF, Hernández-Guisado JM. Disostosis cleidocraneana. Rev Esp Cir Oral Maxilofac. 2016;38:236-42.
7. Araya I, García M, Pantoja MA, Espinoza A. Caso clínico-radiológico para diagnóstico. Rev Chil Pediatr. 2013;84:550-3.
8. 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;48:161-6.
9. Ramos-Mejía R, Rodríguez-Celin M, Fano V. Clinical, radiological, and auxological characteristics of patients with cleidocranial dysplasia followed in a pediatric referral hospital in Argentina. Arch Argent Pediatr. 2018;116:e560-6.
10. Hove HD, Hermann NV, Jørgensen C, Kreiborg S, Sundberg K. An echo-poor spine at 13 weeks: an early sign of cleidocranial dysplasia. Fetal Diagn Ther. 2008;24:103-5.
11. Al Kaissi A, Ben Chehida F, Kenis V, Ganger R, Radler C, Hofstaetter JG, et al. Broad spectrum of skeletal malformation complex in patients with cleidocranial dysplasia syndrome: radiographic and tomographic study. Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord. 2013;6:45-55.
12. Matthews-Brzozowska T, Hojan-Jezińska D, Loba W, Worona M, Matthews-Brzozowski A. Cleidocranial dysplasia-dental disorder treatment and audiology diagnosis. Open Med. 2018;13:1-8.
13. Lachman RS. Skeletal dysplasias. En: Slovis TL, editor. Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging. 11th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 2613-70.
14. Van den Hof MC, Halifax NS, Wilson RD, Philadelphia PA. Fetal soft markers in obstetric ultrasound. J Obstet Gynaecol Can. 2005;27:592-612.
15. Hermann NV, Hove HD, Jørgensen C, Larsen P, Darvann TA, Kreiborg S, et al. Prenatal 3D ultrasound diagnostics in cleidocranial dysplasia. Fetal Diagn Ther. 2009;25:36-9.
16. Stewart PA, Wallerstein R, Moran E, Lee MJ. Early prenatal ultrasound diagnosis of cleidocranial dysplasia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;15:154-6.
17. Paladini D, Lamberti A, Agangi A, Martinelli P. Cleidocranial dysostosis. Prenatal ultrasound diagnosis of a late onset form. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;16:100-1.
18. Winer N, Caignec CL, Quere MP, David A, Boceno M, Aubron F, et al. Prenatal diagnosis of a cleidocranial dysplasia-like phenotype associated with a de novo balanced t(2q;6q)(q36;q16) translocation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;22:648-51.
19. Gonçalves LF, Kusanovic JP, Gotsch F, Espinoza J, Romero R. The fetal musculoskeletal system. En: Callen PW, editor. Ultrasonography in obstetrics and gynecology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Masson; 2008. p. 419-92.