

## Caracterización de la disostosis cleidocraneal en una familia

### Characterization of Cleidocranial Dysostosis in a Family

**Nilson Márquez Ibáñez <sup>1</sup>, Elayne E. Santana Hernández <sup>2</sup>, Juan Miquel Marrero Infante <sup>3</sup>, Gloria Elena Fernández Pérez <sup>4</sup>, Víctor Jesús Tamayo Chang <sup>5</sup>**

1. Máster en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Instructor. Centro Municipal de Genética. Urbano Noris. Holguín. Cuba.
2. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Primer y Segundo Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Asistente. Centro Provincial de Genética Médica de Holguín. Cuba.
3. Máster en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Instructor. Centro Municipal de Genética. Urbano Noris. Holguín. Cuba.
4. Máster en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Asistente. Centro Municipal de Genética. Gibara. Holguín. Cuba.
5. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista en Primer y Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica de Holguín. Cuba.

#### RESUMEN

**Introducción:** la displasia o disostosis cleidocraneal es una displasia esquelética rara, afecta huesos largos, especialmente clavículas y en el área máxilo-facial, se pueden apreciar anomalías de número, de erupción, prognatismo y ensanchamiento del arco cigomático. La mutación del gen CBFA1/RUNX2 ubicado en 6p21 considerado el gen maestro en la formación de los huesos y dientes está en relación con esta afección, al igual que otras mutaciones en otros genes.

**Objetivo:** describir el comportamiento de la disostosis cleidocraneal en una familia.

**Métodos:** se describió un estudio clínico, radiográfico y el árbol genealógico de la única familia afectada de disostosis cleidocraneal, descendientes de un inmigrante español que se asentó en el municipio de Urbano Noris y que ejerció un efecto fundador.

**Resultados:** la deformidad con acortamiento de clavículas y la braquicefalia se presentó en el 100% de los afectados. En la segunda generación no se observó la deformidad producto a que este gen se expresó con penetrancia reducida.

**Conclusiones:** se evidenció un patrón de herencia autosómico dominante, con afectación de 19 miembros, en cinco generaciones, de los cuales solo se estudiaron nueve de ellos; en esta familia se presentó la afección con penetrancia reducida. Se comprobó desproporción entre las dimensiones del cráneo, de la cara y la deformidad torácica por el acortamiento de ambas clavículas en el total de los afectados, que resultó el signo clínico más llamativo. La displasia de ambas clavículas y la braquicefalia fueron las alteraciones radiográficas más frecuentes.

**Palabras clave:** disostosis cleidocraneal, displasia cleidocraneal, enfermedad de Pirre Marie-Sainton.

## ABSTRACT

**Introduction:** cleidocranial dysplasia or dysostosis is a rare skeletal dysplasia that affects long bones, especially clavicles and maxillofacial area, number abnormalities, rash, prognathism and widening of the zygomatic arch can be observed. CBFA1/RUNX2 gene mutation located on 6p21 considered the master gene in the formation of bones and teeth is associated to the condition, as well as other mutations in other genes.

**Objective:** to describe the behavior of cleidocranial dysostosis in a family.

**Methods:** a clinical, radiographic study and the pedigree of the only one affected family by cleidocranial dysostosis, descendants of a Spanish immigrant who settled in the town of Urbano Noris and exerted a founder effect were described.

**Results:** deformity with shortening of clavicles and brachycephaly was presented in 100% of patients. In the second generation this deformity was not observed because this gene was expressed with reduced penetrance.

**Conclusions:** an autosomal dominant inheritance pattern, affecting 19 members in five generations was showed and only nine of them were studied, in this family the condition with reduced penetrance was showed. Discrepancy was found between the dimensions of the skull, face and chest deformity by shortening both clavicles in the total of those affected, which was the most striking clinical sign. Dysplasia of both clavicles and brachycephaly were the most common radiographic abnormalities.

**Keywords:** cleidocranial dysostosis, cleidocranial dysplasia, Pirre Marie - Sainton disease.

## INTRODUCCIÓN

Esta afección fue descrita por primera vez en 1766 por Morand y posteriormente en 1897 por Pierre Marie y Sainton. En 1898, que la nombran disostosis cleidocraneal (DCC), una alteración esquelética infrecuente que afecta particularmente los huesos del cráneo y del área clavicular, es también conocida con el nombre de enfermedad de Marie Sainton, síndrome de Scheuthauer Marie Sainton y disostosis cleidocraneal <sup>1</sup>.

Es un síndrome infrecuente, en el que pueden coincidir anomalías somáticas y viscerales; las alteraciones que afectan a las clavículas y a los huesos del cráneo son las predominantes en el cuadro clínico y que le dan nombre <sup>1-3</sup>. El signo patognomónico es la aplasia o hipoplasia de una o ambas clavículas. Otras alteraciones características en los maxilares son: dientes supernumerarios, agenesias y retraso de la erupción dentaria.

La DCC se transmite con un patrón de herencia autosómica dominante, con displasia generalizada de los huesos y dientes. Esta alteración fue detectada en el cráneo del hombre de neandertal. La característica más obvia del defecto en la clavícula y cráneo incitaron a Marie y Sainton a utilizar el término disostosis cleidocraneal para esta condición <sup>1-5</sup>. La alteración es caracterizada por la prominencia frontal y parietal, braquicefalia, fontanela anterior abierta y generalmente con cierre tardío de las demás suturas; puede haber macrocefalia; asociado con esto, hay desarrollo tardío o incompleto de los senos accesorios y células aéreas del mastoideo, huesos del esfenoides pequeños, delgadez del calvario y huesos irregulares <sup>2</sup>.

Pueden observarse los huesos faciales pequeños, hipoplasia de la cara media con el puente nasal bajo, paladar estrecho con arcada alta, hipertelorismo y sordera conductora. La dentición primaria aparece de forma tardía y frecuentemente incompleta, la dentición secundaria también se retrasa y con frecuencia está mal alineada y algunos dientes malformados e hipoplásicos. Los dientes supernumerarios son comunes, especialmente en el área premolar; puede asociarse con la hipoplasia del esmalte <sup>6</sup>. Estos pacientes pueden tener baja talla.

De esta enfermedad hereditaria músculo-esquelética, algunos estudios cromosómicos 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 <sup>7-8</sup>.

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 <sup>9</sup>.

Aunque se describe herencia autosómica dominante en la mayor parte de los casos, se han descritos unos pocos que siguen una herencia recesiva<sup>10-13</sup>. 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 <sup>14-17</sup>.

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.

En la cabeza se destaca un cráneo grande y braquicéfalo, el abombamiento frontoparietal 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 esfenoideales son pequeños.

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.

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.

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 púbicas o ausentes; ilion pequeño y estrecho, la cabeza femoral ensanchada, retraso de osificación y cuello corto. El acetábulo puede ser plano.

El objetivo del trabajo fue describir el comportamiento de la DCC en una familia del municipio de Urbano Noris, con la consideración de aspectos clínicos, radiológicos y genéticos, así como su efecto fundador, que está dado por la aparición de la enfermedad en descendientes de un inmigrante español afectado.

## **MÉTODOS**

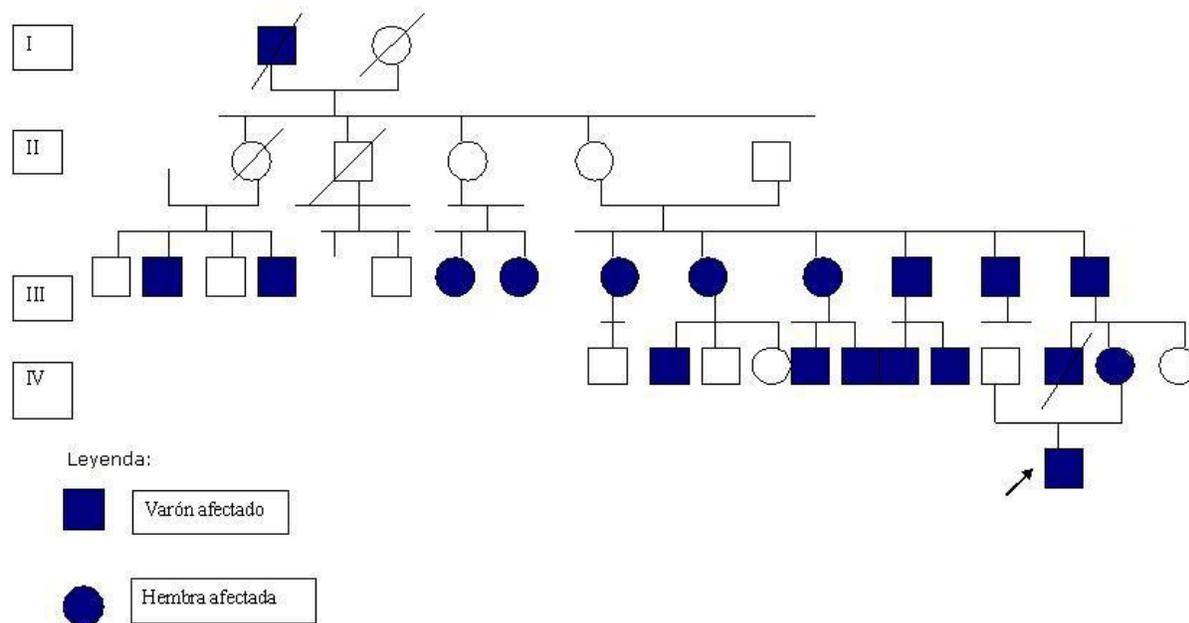
Se realizó un estudio descriptivo de serie de casos, en el que se aplicó el método clínico para el diagnóstico de la enfermedad genética de esta familia con varios afectados en cinco generaciones. El examen físico, dismorfológico por aparatos y sistemas permitió el diagnóstico clínico definitivo del síndrome.

El estudio se efectuó en el servicio de consultas externas del Centro Municipal de Genética de Urbano Noris. Se realizaron radiografías de tórax y cráneo vista antero-posterior y radiografías de ambas manos y pies. Se confeccionó la historia clínica genética, se revisó la literatura internacional y se actualizaron las bases moleculares de esta enfermedad.

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 los pacientes 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.

## **RESULTADOS**

Se confeccionó primeramente el árbol genealógico y se logró obtener cinco generaciones completas, donde hay cuatro fallecidos y de estos solo se tienen las fotos, que incluyen un inmigrante español (fue el primero con la deformidad en esta familia), con el fundamento que esta anomalía ejerció un efecto fundacional en estos parientes. Después de su llegada, con un gen deletéreo que no existía, se reprodujo a partir de él y su descendencia la presentó en un alto porcentaje (fig.1).



**Fig. 1.** Árbol genealógico de la familia afectada con la displasia cleidocraneana

De los 33 miembros, se detectó la afección en 19 personas (57,5%): 13 (68,4%) pertenecen al sexo masculino y 6 (31,6%) al femenino, aunque solo se pudieron estudiar nueve afectados, del resto solo se tienen las fotos donde fue evidente la deformidad.

Al confeccionar el árbol genealógico, se obtuvo un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia reducida, debido a que los hijos del afectado no presentaron la enfermedad en la segunda generación, sin embargo, cuatro de los cinco descendientes de la tercera generación si la muestran, para más del 50% de los nietos del inmigrante afectados. En solo uno de estos, no se evidenció la alteración, ni en él, ni en su único sucesor.

Después de la tercera generación se mantuvo la transmisión vertical, tanto en varones como en hembras y no se recogen historias de matrimonios consanguíneos. Por todos, los datos recogidos del árbol genealógico de esta familia, se pudo aseverar que este tipo de deformidad siguió una transmisión dominante. Este acortamiento se presentó en 100% de los afectados, así como, la braquicefalia que se pudo distinguir en la madre del último descendiente afectado.

Se observaron deformidades del tórax (fig. 2), de una afectada con la evidencia de acortamiento de clavículas y de igual manera, la misma deformidad en un menor afectado de esta familia (fig. 3).



**Fig.2** Acortamiento de ambas clavículas



**Fig. 3.** Acortamiento de clavículas del último descendiente afectado

## DISCUSIÓN

Los aspectos genéticos del síndrome de DCC ya están establecidos y el patrón de herencia encontrado coincide con el que informan otros autores <sup>1-2</sup>. *Onishi*, y otros <sup>3</sup> describen 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 craneo-faciales son las alteraciones más frecuentes <sup>4-6</sup>.

En el país se realizan estudios similares, con mayor cantidad de afectados donde se han presentados alteraciones dentarias y mandibulares múltiples <sup>7</sup>.

Los estudios moleculares permiten conocer los genes implicados en la diferenciación osteoblástica <sup>8-9</sup> 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.

Las alteraciones esqueléticas de este síndrome están bien documentadas radiográficamente en la literatura, pero no es suficiente para la confirmación clínica, los estudios moleculares ayudarían a conocer los genes implicados, esto explicaría la expresividad variable<sup>14-15</sup>. En esta investigación, es probable que los pacientes presentaran la mutación en el gen MSX2 (5q34-35) que cursa con hipoplasia clavicular, como está definido en estudios recientes<sup>15-17</sup>.

Los pacientes estudiados presentaron la hipoplasia de ambas clavículas, todos tiene una talla media baja dentro de parámetros normales, pero ninguno mostró alteraciones dentarias.

Aunque solo se estudió esta familia, por los datos recogidos en el municipio no se tuvieron referencias que demostraran la presencia de esta deformidad en otro grupo familiar. Por extrañas características de esta afección, que se encontraron solamente en los descendientes de este inmigrante, 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 familia, en función de que conocieran el alto riesgo (50%), de transmitir la deformidad a la próxima descendencia. Tuvo la limitación que en el 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**

Se evidenció un patrón de herencia autosómico dominante y se comprobó la desproporción entre las dimensiones del cráneo y la deformidad torácica por el acortamiento de ambas clavículas en el total de los afectados. La displasia de ambas clavículas y la braquicefalia fueron las alteraciones radiográficas más frecuentes y los signos clínicos más llamativos. Fue

interesante que los casos reportados en el país no recogieran el antecedente de un gen fundador por un inmigrante, por lo cual, resultó de interés esta familia con 19 afectados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mata Zubillaga D, de la Peña López AS. Disostosis cleidocraneal. Revisión de once casos en cinco generaciones. *Anal Pediatr.* 2008; 69(2).
2. Parrella RE, Di Gregorio F. Cleidocranial dysostosis. *Recent Prog Med.* 2009; 84(6):428-31.
3. 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.* 2010; 32(5):296-9.
4. 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.* 2012;771:724-38.
5. 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.* 2009; 65:1268-78.
6. Korniszewski L. Cleidocranial dysplasia in a Polish population: high frequency of the R193X mutation. *Clin Genet.* 2006; 70:167-9.
7. 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.* 2007; 15:367-71.
8. 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.

9. Laredo Filho J, Carneiro Filho M, Rangel JPA, Carrasco MJM. Hereditary cleidocranial dysostosis: clinical, radiological and genetic aspects. *Folia Med.* 2009; 95(3):161-8.
10. Namara CM, O'Riordan BC, Blake M, Sandy JR. Cleidocranial Dysplasia: Radiological Appearances on Dental Panoramic Radiography. *Dentomaxillofac Radiol.* 2012; 28:89-97.
11. Sánchez Manduley C. Disostosis cleidocraneal. Estudio clínico, radiográfico y genético de una familia. Ciudad de la Habana. *Rev Cubana Med.* 1999[citado 13 dic 2012]; 38(2). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol38\\_2\\_99/med05299.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol38_2_99/med05299.pdf)
12. 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.
13. Monet Y. Enfermedades Genéticas que Afectan la Cavidad Bucal. *Act Odontol Venezolana.* 2004; 42(1):1-5.
14. Arocha Rodríguez R, Vázquez Cruz CM, Vázquez Cruz A, Cruz Segundo R. Disostosis cleidocraneal. Estudio familiar. *Rev Cubana Med.* 2002[citado 13 dic 2012]; 41(3):178-84. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232002000300010&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232002000300010&script=sci_arttext)
15. Golan I, Baumert U. Dentomaxillofacial Variability of Cleidocraneal dysplasia: clinicoradiological presentation and systematic review. *Dentomaxillofac Radiol.* 2009; 32:347-354.
16. Golan I, Baumert U. Radiological Findings and Molecular Genetic Confirmation of Cleidocranial Dysplasia. *Clin Radiol.* 2008; 57(6):525-529.
17. 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.

Recibido: 15 de marzo de 2013

Aprobado: 23 de septiembre de 2013

Dr. *Nilson Márquez Ibáñez*. Centro Municipal de Genética. Urbano Noris. Holguín. Cuba.

Correo electrónico: [esantana@hpuh.hlg.sld.cu](mailto:esantana@hpuh.hlg.sld.cu)