



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
ESTUDIO DE POSTGRADO

REVISIÓN DE 10 AÑOS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS  
DE LA DISPLASIA CLEIDOCRANEAL EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRIA.

T E S I S

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

P R E S E N T A :

DR. JORGE ALBERTO PEREZ FIGUEROA

TUTORA: DRA. ROSALIA GARZA ELIZONDO  
COTUTORA: DRA. ESTHER LIEBERMAN



TITULO DEL TRABAJO: REVISIÓN DE 10 AÑOS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DISPLASIA CLEIDOCRANEAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR.  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.



---

DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA.  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO.



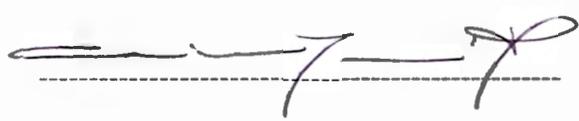
---

DRA. ROSALÍA GARZA ELIZONDO.  
TUTORA DEL TRABAJO.



---

DRA ESTHER LIEBERMAN.  
ASESORA DEL TRABAJO.



---

**TITULO: REVISIÓN DE 10 AÑOS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DISPLASIA CLEIDOCRANEAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.**

Tesista: Dr Jorge Alberto Pérez Figueroa

Tutora: Dra Rosalía Garza Elizondo

Cotutora: Dra Esther Lieberman.

## **AGRADECIMIENTOS.**

El presente trabajo de tesis no pudo haberse realizado de no haber sido por el apoyo de las siguientes personas.

Primero quiero darle gracias a Dios por permitirme existir, ser mi guía y darme la oportunidad de realizar una especialidad médica.

A mis padres y hermanos por su cariño, paciencia, confianza, educación y por ser una razón para esforzarme y ser mejor cada día.

A mi tutora y mi asesora en este trabajo de tesis, gracias Dra. Garza y Dra. Lieberman por su tiempo, dedicación y empeño.

Finalmente a todo el personal del Instituto Nacional de Pediatría, en especial a mis compañeros ,amigos y maestros, todos ellos importantes de ahora en adelante para mi desempeño profesional como pediatra.

## ÍNDICE.

I.-JUSTIFICACION.	.....	4
II.-OBJETIVOS.	.....	4
III.-ANTECEDENTES E HISTORIA.	.....	5
IV.-EMBRIOLOGIA Y GENÉTICA.	.....	7
IVa.-Osteogénesis y condrogénesis.	.....	7
IVb.-Origen de la displasia cleidocraneal.	.....	12
IVc.-Función y Estructura del Runx2.	.....	16
IVd.-Mutaciones encontradas.	.....	19
V.-HALLAZGOS CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS.	.....	25
VI.-CORRELACION FENOTIPO GENOTIPO.	.....	42
VII.-DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES.	.....	44
VIII.-PACIENTES CON DISPLASIA CLEIDOCRANEAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.	.....	46
IX.-DISCUSIÓN.	.....	56
X.-CONCLUSIONES.	.....	57
XI.-BIBLIOGRAFÍA.	.....	58

## **I.- JUSTIFICACIÓN.**

La displasia clediocraneal es una enfermedad autosómica dominante, rara, en donde existe una alteración en el desarrollo óseo, tanto en osteogénesis, diferenciación osteoblástica y de condrocitos dando lugar a diversas manifestaciones clínicas propias de la enfermedad.

No existe un estudio de revisión de casos en el Instituto Nacional de Pediatría de esta displasia, proponiendo una revisión de casos reportados en los últimos diez años (1994-2004), teniendo hasta el momento 4 pacientes.

## **II.-OBJETIVOS**

El estudio propuesto es una revisión de casos, teniendo como principales metas poder definir las características clínicas (fenotipo) de estos pacientes en nuestro medio así como una revisión de la literatura de dicha displasia ósea.

### III.-ANTECEDENTES E HISTORIA.

Las displasias óseas conforman un grupo de enfermedades diversas y complejas con alteraciones genéticas. Las diferentes manifestaciones clínicas reflejan los mecanismos básicos del desarrollo esquelético, participando la formación de hueso y cartílago, crecimiento y homeostasis.

La displasia cleidocraneal es un trastorno esquelético bien definido , con herencia autosómica dominante, los primeros reportes con alteraciones en clavícula datan de 1765 descritos por Schethauer quien fue posiblemente el primero en describir esta displasia. (1) En un esqueleto del hombre de Neandertal se encontraron hallazgos faciales similares a dicha displasia .

Marie y Sinton en 1898 asignaron el nombre de disostosis cleidocraneal hereditaria. Ellos describieron los hallazgos clásicos de la enfermedad:

- Variable grado de hipoplasia o aplasia de la clavícula.
- Sobredesarrollo del diámetro transversal del cráneo, con retraso en la osificación fontanelar.
- Herencia autosómica dominante .

Jackson hace una descripción amplia de una familia numerosa, descendientes de un chino llamado Arnold el cual se estableció posteriormente en Sudáfrica. Fue capaz de rastrear a 356 miembros de dicha familia, encontrando 70 afectados con la llamada "cabeza de Arnold" (1). Ramesar et al. 1996 estima que hay más de 1000 descendientes de este individuo. (13)

Este trastorno ha cursado con diferentes nombres a lo largo de la historia

Síndrome Marie-Sinton Schethauer  
Disostosis cleidocraneal digital

Disosotosis cleidocraneal  
Craneocleidodisostosis  
Disosotosis cleidocraneodigital  
Disostosis cleidocraneopélvica  
Displasia cleidocraneal  
Displasia cleidofacial  
Disostosis mutacional  
Displasia osteodental  
Disosotosis pelvicoleidocraneal

Es una enfermedad caracterizada por fontanelas persistentemente abiertas o retraso en cierre de suturas, clavículas hipoplásicas o aplásicas, talla baja, retraso en la erupción de la dentición permanente, dientes supernumerarios y otras anomalías esqueléticas. Han sido reportadas variaciones importantes en el fenotipo incluso entre miembros de una misma familia. (1). Tiene una prevalencia de uno en un millón. (3)

El espectro del fenotipo varía desde individuos moderadamente afectados con anomalías puramente dentales, hasta pacientes gravemente afectados con osteoporosis generalizada. Las anomalías dentarias y varios grados de hipoplasia clavicular son hallazgos consistentes de la enfermedad. Actualmente se considera que el nombre más apropiado es el de displasia cleidocraneal (DCC), ya que aunque la afectación ósea es generalizada, la afección característica y clásica se encuentra a nivel de clavículas y cráneo. (2). Jensen en 1990 estudió el desarrollo de 7 hombres y 10 mujeres, edades entre 5 a 46 años con DCC, 11 pacientes fueron seguidos de manera longitudinal. La talla y longitud del radio se encontró disminuida especialmente en mujeres. Los datos de los pacientes que se siguieron longitudinalmente mostraron retraso en el crecimiento y en la maduración esquelética durante la infancia, concluyendo así que la DCC es una displasia ósea generalizada. (14)

Tiene un patrón de herencia autosómico dominante, siendo la tercera parte de los casos mutaciones de novo, su penetrancia es alta y su expresividad es variable. (3)

#### **IV.- EMBRIOLOGÍA Y GENÉTICA**

##### **IVa.- Osteogénesis y condrogénesis**

El esqueleto, como cualquier órgano tiene un desarrollo específico y características funcionales que definen su identidad biológica, se encuentra compuesto por múltiples elementos de diferentes tipos y orígenes. La mayoría de estos elementos se encuentra formado por dos diferentes tejidos, cartílago y hueso y cada uno de estos dos tejidos tiene células específicas: el condrocito en el cartílago y el osteoblasto (encargado de formar la matriz ósea y del crecimiento longitudinal del hueso) y osteoclasto (resorción en hueso). (11)

El hueso se puede formar de 2 diferentes maneras: vía intramembranosa en donde las células mesenquimatosas se diferencian directamente a osteoblastos y mediante osificación endocondral en donde se requiere de cartílago intermediario.

En mamíferos, el desarrollo óseo es un evento embrionario tardío siendo el último evento del desarrollo esquelético. Una vez que existe condensación mesenquimatosas, cada elemento del esqueleto se ha formado entre los 10.5 a 12.5 días postconcepcionales en ratones, pudiendo dirigirse hacia 2 diferentes caminos. En varias partes del esqueleto, principalmente parte del cráneo, cara y clavículas, las células mesenquimatosas se diferencian directamente en osteoblastos que aparecen a los 15.5 días postconcepcionales en el desarrollo de los ratones. Este proceso es llamado osificación intramembranosa. Para el resto del futuro esqueleto, las células del mesénquima se diferencian hacia condrocitos formando "análogos cartilagosos" de los huesos futuros. En la periferia de estos análogos las células del pericondrio se diferencian en osteoblastos, primero el

cartilago análogo se vuelve hipertrófico, eventualmente la matriz que rodea estos condrocitos hipertróficos calcifica y la invasión vascular del cartilago calcificado conduce a los osteoblastos entre los 14.5 y 15.5 días postconcepcionales, este tipo de osificación se denomina osificación endocrondral. Una vez que la matriz ósea es depositada , la medula ósea se forma y aparecen los primeros osteoclastos. (11)

El esqueleto brinda soporte estructural para el cuerpo, protegiendo los órganos internos y alojando a la médula ósea. También funciona como reservorio de calcio y fosfato. El hueso consiste de una matriz extracelular, la fase orgánica de la misma se encuentra compuesta de colágena tipo I, proteoglicanos , proteínas diferentes a la colágena como la osteocalcina, sialoproteína ósea, osteonectina, trombospondina y osteopontina. La matriz ósea también contiene factores de crecimiento y citocinas que tienen un importante papel en la regulación de la remodelación ósea. La fase inorgánica de la matriz ósea esta compuesta de hidroxiapatita de calcio. (12)

Aproximadamente 80% del esqueleto se encuentra compuesto de hueso cortical, que se encuentra en el eje de huesos largos y en las superficies de huesos planos. Se encuentra compuesto por hueso compacto, que se encuentra colocado debajo de manera concéntrica alrededor de los canales centrales o sistemas de Haversian, que contienen vasos, tejido linfático, nervios y tejido conectivo. Por otra parte, el hueso trabecular es encontrado al final de los huesos largos y en algunas partes en el interior de huesos planos y consiste en placas y barras que se conectan entre sí en donde se ubica médula hematopoyética o grasa. (12)

Existen 3 tipos celulares en los huesos, el primero de ellos lo conforman los osteoblastos, responsables de la mineralización y la formación de hueso, los cuales derivan de células pluripotenciales mesenquimatosas, durante su desarrollo y ya maduros expresan diferentes productos como colágena tipo I, fosfatasa alcalina, osteopontina y osteocalcina. Los osteocitos juegan un papel importante en la respuesta a la estimulación mecánica necesaria para el crecimiento además

de iniciar la modelación o remodelación ósea respondiendo a diversos mensajeros químicos. Finalmente los osteoclastos, células que tienen su origen en los monocitos mononucleares, ricos en enzimas lisosomales cuya función principal es la resorción ósea. (12)

La organización de la cromatina y el complemento nuclear de los factores de transcripción determinan el fenotipo funcional de una célula, sin ser excepción las células óseas y cartilagosas y las que dan origen a éstas. (4)

A lo largo de muchos años se han descrito factores de transcripción que determinan el control de la óseo y condrogénesis.

Ambos, hueso y cartilago, tienen el mismo origen en células mesenquimatosas, posteriormente existe una diferenciación hacia una u otra rama, ambos comparten muchos factores de transcripción y señales de transducción para su diferenciación. (4)

En los condrocitos existen factores de transcripción positivos incluyéndose la familia de genes Sox, Sox 9, L-Sox 5 y Sox 6, y en osteoblastos los factores positivos son Osterix y Cbfa1/Runx2. Factores negativos en condrocitos son delta EF-1, C/EBP, y CYRBP1. (4)

Existe evidencia suficiente para considerar que la diferenciación tanto osteoblástica y condroblástica es independiente y exclusiva, es decir una célula no puede ser un osteocito o condrocito al mismo tiempo. La evidencia que favorece esta hipótesis viene de la expresión y función específica de factores de transcripción. (4)

Se ha establecido un modulo regulador de condrocitos (CRM), para poder definir la diferenciación de células mesenquimatosas a condroblastos, de tal manera que este CRM estará presente en todos los genes expresados en los condroblastos,

consistiendo en secuencias de DNA-cis, con sitios de unión para factores de transcripción positivos y negativos. Básicamente tiene 3 sitios de unión para los genes Sox, contando para ello un sitio sencillo de unión para Sox 9 y dos sitios adyacentes para L-Sox 5, y Sox 6 en forma de dímeros. Sin Sox 9, las células no se pueden diferenciar a condrocitos, siendo este gen el básico y necesario para la cascada de diferenciación. L-Sox 5 y Sox 6 son necesarios para la regulación a la alta de colágena tipo II. (4)

El gen C/EBP $\beta$ , expresado en los osteoblastos el cual es necesario para la activación del gen de la osteocalcina en cooperación con otros genes Runx2 ó Cbfa1 (necesario para la diferenciación de osteoblastos), y éstos son factores negativos para la expresión de genes de condrocitos, estos genes también se encuentran altamente expresados en cartílago hipertrófico, de tal manera que por una parte favorecen la diferenciación a osteoblastos y por otra inhiben la formación de cartílago. (4)

Zheng et al (2005) observó anomalías en el cartílago de crecimiento en un paciente con inserción en el gene Runx2. El análisis histológico de la costilla y de los cartílagos de huesos largos mostró una marcada disminución de la zona de hipertrofia; el análisis del RNA del cartílago de huesos de extremidades reveló disminución de 5 a 10 pliegues en los marcadores moleculares de condrocitos hipertróficos (VEGF, MMP13 Y COL10A1). Concluyó que los humanos con DCC tienen alteración en la osificación endocondral secundaria a la alteración en Runx2 y su regulación sobre genes específicos de condrocitos hipertróficos durante la maduración del cartílago. (15)

Los osteoblastos se diferencian de células pluripotenciales que fenotípicamente se encuentran relacionadas con células embrionarias que dan origen a fibroblastos y a miofibroblastos en tejidos adultos y maduros. Durante el desarrollo, los osteo y odontoprogenitores derivados de la cresta neural así como células pericondriales

derivadas del mesodermo, adquieren la capacidad de secretar, organizar y mineralizar colágena tipo I (base de la matriz extracelular). (4)

En el desarrollo postnatal, las células del estroma de la médula ósea, pericitos microvasculares, células periosteales, y células musculares satélites todas tienen potencial osteogénico. Un factor de transcripción jerarquiza y aparece para controlar la secuencia de la elaboración del fenotipo de los osteoblastos a partir de sus progenitores mesenquimatosos. (4)

Existe evidencia bioquímica y genética para identificar diferentes genes involucrados en dicha diferenciación, entre ellos *Msx2*, *Cbfa1*, (en los últimos años cambiándose terminología por *Runx2*), *Osterix (Ox)*. Cada factor es blanco de BMPs, una familia poderosa de morfógenos que controlan la inducción mesodérmica, odontogénesis, y mineralización tisular.(4)

Por otro lado, la expresión misma del gen *Runx2* es regulada a través de factores que tienen influencia sobre la diferenciación de los osteoblastos, por ejemplo proteínas morfogenéticas (Lee et al, 2000), *Smad3* (Li et al., 1998) y glucocorticoides (Chang et al., 1998). *Runx2* también es un mediador en el desarrollo de los dientes. Los dientes se desarrollan semejando apéndices epiteliales en donde existen interacciones con el epitelio mesenquimatoso que regula la morfogénesis, en donde *Runx2* participa en dichas interacciones. (21)

*Msx2* es una homeoproteína osteoblástica altamente expresada en células de la cresta neural. Los humanos con insuficiencia haploide de esta homeoproteína son afectados con foramen parietal hereditario (HPF), un trastorno caracterizado por falla en el cierre postnatal de suturas craneales. En ratones con ausencia de ambos alelos *-/-*, se demuestra una osteopenia global, hueso frágil y quebradizo, así como defectos óseos en cráneo como los observados en HPF.

Un gen altamente relacionado, *Msx1*, controla la odontogénesis y la formación del paladar, pero no la masa ósea, Maas, Maxón et al. han revelado una

redundancia funcional de Msx1 y Msx2 en la formación de hueso craneofacial. La disrupción homóloga de estas 2 homeoproteínas osteoblásticas resulta en letalidad neonatal, con completa agenesia de hueso craneofacial. (4)

Msx2 interactúa en la parte proximal del promotor del DNA para favorecer la expresión de la osteocalcina.(4)

Osterix (Osx) es una proteína encargada de la transcripción del zinc, su expresión es necesaria para la mineralización, en ratones, la disrupción homóloga de dicho gen da una completa ausencia de mineralización, un fenotipo similar al encontrado en animales con ausencia de Runx2  $-/-$ , infiriendo que Osx es uno de los mediadores importantes para las acciones de Runx2 en el osteoblasto.(4)

#### **IVb.-Origen de la displasia cleidocraneal.**

Cbfa1 es el marcador mas específico conocido que existe para la diferenciación osteoblástica. Estudios funcionales han demostrado que es un regulador central de la diferenciación y función osteoblástica. Los nombres dados a este gen han cambiado varias veces desde que fue aislado. Fue originalmente llamado Pebp2a1, después Aml3, y luego Cbfa1 (Ogawa et al, 1993; Levanon et al 1994; Speck y Stacy 1995). En 1995, la nomenclatura del comité decidió el uso de Cbfa1 como designación. (11)

Tres diferentes líneas de evidencia se refuerzan entre ellas para demostrar que el gen Cbfa1 juega un rol básico en la función y diferenciación osteoblástica. Usando inicialmente el promotor de la osteocalcina como una herramienta para buscar elementos osteoblásticos específicos que actúan en *cis* (OSEs), Cbfa1 fue identificado como el factor que se une a OSEs presente en el promotor de varios genes expresados en osteoblastos (Ducy et. Al 1995, Banerjee et al, 1997; Ji et al 1998, Jiménez et al 1999; Porte et al.1999). (11)

La expresión de dicho gen durante el desarrollo y después del nacimiento es altamente específica para osteoblastos y es regulada por proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) y otros factores de crecimiento. La expresión ectópica de *Cbfa1* en células no osteoblásticas lleva a la expresión de genes específicos osteoblásticos como la osteocalcina en dichas células. (11)

En ratones mutantes con delección de *Cbfa1*, el esqueleto se formó únicamente de condrocitos, produciéndose una matriz cartilaginosa típica sin evidencia de hueso (Komori et al 1997; Otto et al 1997), y sin médula ósea. Uno de dos grupos de ratones que presentó delección en uno de los alelos *Cbfa1* (+/-) tuvieron clavículas hipoplásicas y retraso en el cierre de fontanelas de varios huesos craneales, es decir 2 estructuras que se forman mediante osificación intramembranosa, con hallazgos clínicos similares encontrados en la DCC. (11)

La tercera línea de evidencia que demuestra el papel de *Cbfa1* en la diferenciación osteoblástica viene de estudios genéticos en humanos. Dos grupos de investigación, uno buscando el gen causante de la DCC en humanos y otro habiendo evidenciado la función biológica de *Cbfa1* buscando una enfermedad en donde dicho gen se encontraba mutado, identificando al mismo tiempo delecciones, inserciones, mutaciones por pérdida en pacientes afectados con DCC (Lee et al 1997; Mundlos et al 1997) Se encontró que el fenotipo de la DCC corresponde a mutaciones en *Cbfa1*. (11)

La hipoplasia clavicular es uno de los grandes marcadores de la displasia cleidocraneal (DCC), Huang et al estudiaron el desarrollo de la clavícula en ratones con insuficiencia en un alelo (-/+), en donde observó que existe condensación inicial de las células precursoras pero no hay diferenciación a células precursoras óseas resultado en ausencia de análogos de la clavícula. (1)

Este modelo de insuficiencia haploide (+/-) implica que la formación de hueso es altamente sensible a la cantidad de dosis de *Runx2*. (2)

Un fenotipo similar al DCC ha sido reportado en asociación con anomalías citogenéticas en el cromosoma 8q22. Aunque los 3 pacientes descritos por Brueton et al. (1992) (madre, hija y otro paciente sin parentesco) tenían involucro clavicular, anomalías en las suturas, hipertelorismo y micrognatia, no existían signos de una displasia ósea generalizada o involucro de dientes. En contraste Nienhaus et al, (1993) describió un paciente con retraso mental leve, DCC clásico e inversión del cromosoma 6 en el cual estaban afectadas las bandas p11 y q16. Después la CCD fue mapeada en el cromosoma 6p21, próximo a la región del HLA. (2).

Mundos et al (1995) analizó 2 familias con características clínicas de CCD y buscó la localización de dicha enfermedad en el cromosoma 6p. Encontró relación entre CCD y 4 locus—D6S426, D6S451, D6S459 Y TCTE1 que abarcan una región de 10 cM del cromosoma 6p. La región D6S459 mostró una pérdida de un alelo en todos los miembros afectados de una familia con 2 diferentes muestras de primers. La presencia de delección en esta área fue confirmada por Southern blot usando como prueba el producto de la amplificación del marcador D6S459. Entonces la DCC fue asignada y mapeada a 6p21. (16)

Ramesar et al (1996) investigó a la familia original de Sudáfrica y mostró ligamiento entre 6p21.3-p21.1. Usando mapeos previos y el suyo, refinó la localización del gen de la displasia cleidocraneal a 4 a 5 cm entre D6S451 Y D6S465.(13).

Mundlos et al (1997), encontró el ligamiento a 6p21 en estudios de 3 familias con 39 individuos afectados. La región en donde el gen fue localizado de manera más detallada previamente fue cubierto por 14 cromosomas de levaduras artificiales (YACs cifras en inglés). Tres genes fueron identificados: TCTE1, MUT y CBFA1, siendo éste último un gen candidato de manera razonable causante de displasia cleidocraneal ya que es un miembro de genes de la familia "runt", anteriormente descrito como un factor específico de transcripción nuclear óseo y de su matriz. Se confirmó la delección en 6p en una familia por hibridización in situ por fluorescencia a los YACs. (17)

En otras familias, Mundlos et al (1997) encontró inserciones, deleciones y mutaciones por pérdida que provocaban codones de terminación en el dominio de unión al DNA o en la región C terminal que transactiva la región de la proteína Cbfa1.

También encontró expansiones en molde de extensiones de polialanina segregados en una familia afectada con braquidactilia y hallazgos clínicos menores de DCC. (17)

Las mutaciones en ratones y en humanos sugieren que la ausencia de un alelo Cbfa1 (-/+), la pérdida en la función de un alelo resulta en retraso de la osificación intramembranosa y endocondral, ambas vías en común la diferenciación obligada de osteoblastos al azar como paso final en la osificación de la matriz. (5)

Es de esperarse que la parte del esqueleto más afectada sean los huesos del cráneo y la clavícula, ya que el cráneo es el sitio primario de osificación intramembranosa, mientras que la clavícula es el único hueso que se empieza a formar a partir de dos sitios de osificación membranosa para posteriormente completar su osificación mediante proceso endocondral. (5)

Actualmente, se refiere al gene Cbfa1 como "Runx2" (registrado el número de acceso en el banco de genes AF001450), de acuerdo a la reciente introducción de nombres para los genes de mamíferos relacionados con *Drosophila Runt*, siendo 3 los genes que pertenecen a esta familia, Runx1 (antes Cbfa2) para la hematopoyesis definitiva, Runx2 para la osteogénesis (antes Cbfa1), y finalmente Runx3 (antes Cbfa3) para la organogénesis y función gastrointestinal. Cuadro 1. (2)

Cuadro 1-Genes de mamíferos relacionados con *Drosophila Runt*

NOMENCLATURA ANTIGUA	NOMENCLATURA ACTUAL	FUNCION
Cbfa1	Runx2	Osteogénesis
Cbfa2	Runx1	Hematopoyesis
Cbfa3	Runx3	Gastrointestinal

Runx2: Este gen usa co-adaptadores transcripcionales como Smad1, Smad5, y Smad8 que son factores de transcripción para la activación de BMP, actúan translocándose al núcleo y fosforilando la serina de los receptores BMP, favoreciendo así su transcripción. (4).

Las proteínas Runx son una familia de factores de transcripción que regulan la hematopoyesis, osteogénesis, desarrollo epitelial y neurogénesis en mamíferos. Estas proteínas pueden funcionar como activadores o represores, pero el mecanismo detallado de su mecanismo de acción in vivo no ha sido aclarado. La pérdida de la función de la proteína Runx puede desencadenar leucemias (Runx1), displasia cleidocraneal (Runx2), y cáncer gástrico (Runx3). (4)

Runx puede actuar de manera directa como un factor activador y represor in vivo en la misma célula, y el papel represor requiere la participación del cofactor Cut, el cual está presente en los mamíferos y ha sido involucrado en la represión de múltiples genes incluyendo la osteocalcina. Interesantemente el gen de la osteocalcina es regulado positivamente por Runx2. (4).

#### **IVc.-Función y Estructura del Runx2.**

Runx2, pertenece a una familia de factores de transcripción de unión nuclear, (CBF) compuesta de dos subunidades sin parentesco, de unión al DNA en donde solo una de ellas interactúa con el DNA, siendo la subunidad  $\alpha$  la encargada de

unirse al núcleo y la  $\beta$  permanece sin interactuar. (1). Esta última unidad llamada PEBP2b, juega un papel importante en la protección de la subunidad  $\alpha$  contra la degradación proteolítica mediada por el sistema proteosoma ubiquitina. (2)

Las subunidades  $\alpha$  se encuentran en agrupadas en tres diferentes genes (Runx1,Runx2,Runx3) que conservan un dominio de 128 aminoácidos, llamado dominio runt, debido a su homología con el par de genes encontrados en *Drosophila runt*.(1)

Runx1 se encuentra frecuentemente involucrado en translocaciones cromosomales en leucemia aguda y el gen es crucial en la hematopoyesis hepática.

El papel de Runx2 en el desarrollo ha sido demostrado por la generación de ratones mutados en donde el gen *cbfa1* fue marcado. Los ratones completamente deficientes en Runx2 (-/-), mueren inmediatamente después del nacimiento debido a una ausencia total de hueso, se encuentra desarrollo de cartílago de manera normal, pero no hay diferenciación de las células mesenquimatosas en osteoblastos, por lo que no hay osificación, ni invasión vascular del cartílago. El estimular células que normalmente no expresan Runx2 con BMP7, lleva a la expresión de Runx2 antes que cualquier otro marcador osteoblástico, sugiriendo que Runx2 es parte de la señal de la cascada que realiza BMP. La unión de fibroblatos pluripotenciales (que no se encuentran en el mismo linaje que los osteoblastos) con Runx2 lleva a la expresión de genes específicos óseos tales como la osteocalcina y sialoproteína ósea. (1)

El gen Runx2 consiste en 8 exones que se extiende en una región de 130kb., se encuentra mapeado en el cromosoma 6p21. (2)

En la figura 1 se encuentra la estructura del gen Cbfa1. (6)



Figura 1-Estructura del Cbfa1. Consiste en 8 exones, de izquierda a derecha, el dominio A/Q, seguido del dominio runt, y finalmente el dominio PST.

El Runx2 contiene varias regiones, entre ellas una región de glutamina y alanina que se repite en la región N-terminal, dicha región es llamada dominio o región A/Q. En la región C-terminal contiene una región rica en prolina, treonina y serina (dominio o región PST), la cual a su vez tiene dos subdominios, el extremo terminal amino que tiene capacidad de transactivación (interactúa con cadaptadores), y el extremo carboxiterminal con inhibición de la transactivación (interactúa con co-represores). En medio de ambas se encuentra la región o dominio runt (runt domain). Una pequeña cadena de aminoácidos situada entre el dominio runt y el PST es responsable de la localización nuclear del Cbfa1 (NLS).(5)

Runx2 no sólo es esencial para la formación de osteoblastos, sino también como un regulador mayor de la diferenciación de condrocitos. Durante la formación de hueso endocondral (todos los hueso largos, vértebras), una plantilla de cartílago temporal es subsecuentemente reemplazado por hueso, los condrocitos dentro de este modelo, proliferan y luego se hipertrofian. En ratones Runx2 (-/-) la hipertrofia no se lleva a cabo, indicando el papel de Runx2 en la regulación de la diferenciación de condrocitos.

En suma, la invasión vascular de cartílago calcificado no se lleva a cabo. Esto puede ser causado por la pérdida de la expresión de colagenasa intersticial en Runx2 (-/-). La colagenasa intersticial (colagenasa 3) es regulada por Runx2. (1)

La función del Runx2 en osteoblastos no está solo limitada a la diferenciación celular. Un estudio in vivo ha demostrado que además regula el nivel de matriz

ósea depositada por osteoblastos ya diferenciados. Más experimentos se encuentran en progreso para poder demostrar que el aumento en la transcripción de Runx2 en osteoblastos diferenciados puede ser una manera de prevenir la aparición de osteoporosis . (11)

Evidencia de deleciones submicroscópicas han sido mostradas en una familia sugiriendo que el fenotipo de CCD es causado por insuficiencia haploide. La deleción en esta familia y deleciones en otras dos personas con rearrreglo del cromosoma 6p muestran una región reducida que contiene al gen CCD a 2 microbases intermedias entre los genes TCTE1 y MUT. Deleciones, inserciones y mutaciones por pérdida han sido identificadas en varios pacientes con CCD. (2).

#### **IVd.-Mutaciones encontradas.**

Quack et al. analizaron las mutaciones en el Cbfa1 en 42 familias de diferentes grupos étnicos con diagnóstico clínico de DCC, donde fue capaz de identificar un total de 19 mutaciones y 2 polimorfismos en 18 pacientes. Las mutaciones se encontraron en todos los exones con excepción del 0 y 6. Con la excepción de las mutaciones que afectaron el codón 225, las demás se esparcieron sobre la región codificante. (6)

Se encontraron 8 mutaciones por pérdida de material genético, en 4 de ellas la arginina se encontró mutada (R225) localizado en el extremo C terminal, el cambio de glutamina por arginina ocurrió en 3 pacientes sin parentesco, un reemplazo por triptofano fue encontrado en otro paciente. Todas estas mutaciones fueron encontradas en la región runt. Una paciente tuvo 2 mutaciones por pérdida dentro del mismo exón, separadas ambas por 27bp, estas mutaciones convierten leucina y cisteína a residuos de arginina, ambas mutaciones fueron heredadas de la madre hacia la hija localizándose en el mismo alelo. (6)

También pudo encontrar 2 mutaciones sin sentido , 5 deleciones, 3 inserciones, y 2 novedosos polimorfismos, en el primer paciente detectando una transición de

A→G dentro del dominio Q/A encontrado en uno de los alelos del paciente, en donde su madre libre de enfermedad fue portadora de la transición en ambos alelos. En el segundo polimorfismo hubo dos mutaciones en la región codificante del gen Runx2, la primera una mutación sin sentido que fue identificada en la madre, el padre, sano, portador de una mutación en un cambio de posición de aminoácidos que fue heredada al hijo. Cabe señalar que la madre y abuelo del paciente tenían fenotipos moderados ,con dientes supernumerarios pero sin involucro en la clavícula. Las radiografías de tórax, pelvis y extremidades sin cambios clásicos. (6).

En contraste el paciente tuvo pseudoartrosis clavicular unilateral, y la fascie característica, entonces se puede asumir que al existir dos mutaciones simultaneas llevan al fenotipo clásico de DCC, aunque de manera aislada producen un fenotipo débil (caso de la madre) o no perceptible (caso del padre). Sin embargo, la variación en expresividad intrafamiliar es un hallazgo común en DCC. (6)

En la figura 2 se muestra la estructura del gen Cbfa y las mutaciones encontradas por Quack etal.

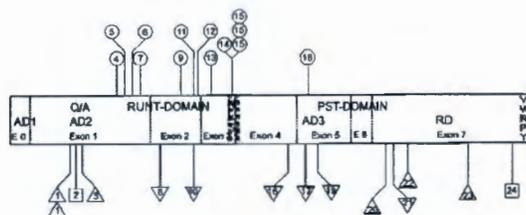


Figura 2.-Estructura del Cbfa1 y resumen de las mutaciones identificadas en pacientes con CDD.La barra indica la proteína Cbfa1. De izquierda a derecha el dominio Q/A,seguido del dominio Runt, NLS (nuclear localization site), y el dominio PST. Las mutaciones se indican como sigue: círculos, pérdida; octágono sin sentido; triángulo ,inserción, triángulo invertido,delección;cuadrado:polimorfismos.(6)

Por otra parte Zhou et al. analizó 26 familias sin parentesco, de Estados Unidos, Canadá y Europa, con rango de edad entre 1 y 67 años y realizó una evaluación molecular logrando identificar 16 mutaciones, 9 mutaciones por pérdida (7 nuevas), 4 deleciones (1 nueva), 2 sin sentido, (una nueva) y 1 inserción. Definió al fenotipo clásico como aquel que presentara fontanelas abiertas, afección clavicular con o sin afección dental, fenotipo moderado con retraso en cierre fontanelar con afección esquelética mínima y finalmente fenotipo con solamente afección dental sin manifestaciones esqueléticas. Encontró 14 fenotipos clásicos, 1 moderado y 1 paciente con solo afección dental. La mayoría de las mutaciones fueron de novo, la mayor parte de ellas afectó el dominio runt<sup>(14)</sup>, sin embargo encontró que dos mutaciones 90insC y T200A fueron las que no produjeron fenotipo clásico, y mostraron variabilidad significativa importante intrafamiliar, por lo que se preguntaron si al medir la unión al DNA de las proteínas mutadas y su transactivación encontrarían relación con el fenotipo, para esto, se generaron los oligonucleótidos mutados y se examinó in vitro su unión al OSE2, elemento derivado del promotor de la osteocalcina. La unión al DNA fue determinada por ensayo en movimiento de electroforesis (EMSA), en donde se demostró que todas las mutaciones a excepción de la T200A mostraron abolida la unión, mientras que T200A sí mostró unión pero con la movilidad muy lenta, esta mutación es la que demostró mayor variabilidad familiar y fenotipo con solo afección dental. (5)

Por otro lado, Yaquetoshi et al. revisaron 24 familias sin parentesco con DCC, tratando de analizar y correlacionar las mutaciones encontradas en el Runx2 con el fenotipo.(2) El grupo de pacientes incluía hombres y mujeres en aproximadamente iguales proporciones, con rangos de edades de los 0 a los 30 años, con una media de 2 años. De las 24 familias, 9 (37.5%) representaron mutaciones esporádicas. El fenotipo fue definido por la presencia de clavículas hipoplásicas y retraso en el cierre de suturas, además de los hallazgos faciales característicos. Aunque las anomalías dentales no fueron incluidas como criterio de inclusión debido a la penetrancia relacionada con la edad, las

anormalidades dentales fueron un hallazgo frecuentemente observado en pacientes de mayor edad. La estatura se encontró significativamente reducida tanto en varones como en mujeres (2).

Entre las 24 familias examinadas por Yaketoshi, se detectaron 15 mutaciones heterocigóticas y un polimorfismo en 17 pacientes. De estas mutaciones 11 fueron nuevas, y las otras 5 ya habían sido reportadas previamente (Quack et al.1999; Zhou et al.1999; Zhang e al 2000) . Se detectaron 6 mutaciones por pérdida,(todas ellas localizadas en el dominio Runt) de las cuales 2 fueron nuevas y 4 previamente descritas. Se detectaron 3 mutaciones sin sentido 2 nuevas y 1 previamente reportada. Detecto 3 inserciones y 4 deleciones, dos mutaciones de salto entre exon e intron 3, y un polimorfismo. (Fig 3) (2).

Entre las mutaciones por pérdida, éstas fueron exclusivas en el dominio Runt, confirmando los reportes previos (Quack et al. 1999; Zhou et al 1999; Zhang et al 2000). En contraste otros tipos de mutaciones que causan terminaciones prematuras o deleciones /inserciones internas estuvieron extensamente dispersas sobre la secuencia de la proteína. Esta forma de distribución indica que la secuencia del dominio Runt es muy susceptible a un simple cambio de aminoácido, mientras que los otros dominios son funcionalmente mas anchos y requieren cambios estructurales mas largos para producir alteraciones significantes. (2)

Para examinar los efectos funcionales de dichas mutaciones, se produjeron las proteínas Runx2 mutadas en *E. coli* y posteriormente se introdujeron a EMSA , para posteriormente medir la transactivación potencial de dichas proteínas cuantificando el promotor de la osteocalcina en ratas, el cual ha sido bien descrito como uno de los blancos principales de Runx2. Aquellas mutaciones que involucraron al dominio runt, no tuvieron transactivación o mostraron una marcada reducción de la misma, mostrando buen paralelismo con la capacidad de unirse al DNA. En contraste, las mutaciones Q266X y 348fs, ambas en el domino runt y

parte de la región C terminal intactas, mostraron una alta capacidad de transactivación, cerca de la mitad de los valores normales. (2).

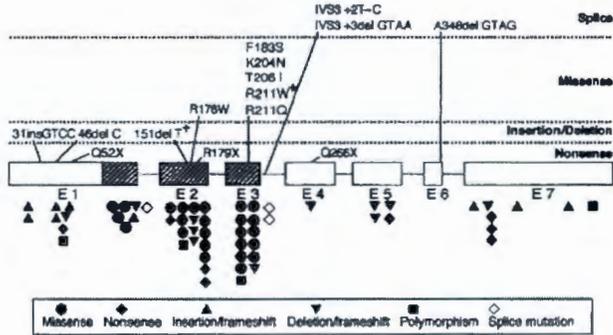


Figura 3- Mutaciones encontradas en el gen Runx2 por Yaketoshi et al. círculo: mutaciones por pérdida, rombo: sin sentido, triángulo; inserción, triángulo invertido: delección, cuadrado: polimorfismo. *Am. J. Hum. Genet.* 71:724-738, 2002

Como simple extrapolación de esta correlación, la actividad de Runx2 en células heterocigotas afectadas podría reducirse una cuarta parte en el dominio runt (en aquellas en donde no se encuentra afectado dicho dominio) y podría reducirse hasta la mitad en aquellos en los que el dominio runt está afectado. Esto significa que el crecimiento esquelético y el desarrollo dental podrían fácilmente y proporcionalmente ser afectados por cambios fraccionales en la actividad del Runx2. Bajo esta línea de razonamiento, se propone que la presencia de fenotipo de DCC debe de ser aun mas sensitivo a la deficiencia de Runx2. En otras palabras, la formación de hueso que da origen a la clavícula y cráneo, el cual es mediado por osificación intramembranosa, puede requerir niveles mas altos de Runx2 que el hueso esquelético el cual es formado mediante osificación intracondral. Aun así el fenotipo esquelético-dental, es extremadamente variable en forma y gravedad aun entre individuos de la misma familia, existiendo intentos frustrados para encontrar alguna correlación entre fenotipo y genotipo. Esta discrepancia puede reflejar una posible diferencia entre estos 2 procesos

osteogénicos en su sensibilidad a trasfondos genéticos diferentes a Runx o a fluctuaciones en desarrollo y condiciones fisiológicas entre individuos. (2)

Como muchos factores de transcripción, la porción amino terminal del runx2 contiene una tira de poliglutaminas y polialaninas. En una familia con DCC con hallazgos moderados craneofaciales y una forma específica de braquidactilia, las personas afectadas se encontró que tenían 27 alaninas en lugar de las usuales 17. Es de esperarse que esta expansión de alaninas tiene un efecto dominante negativo en la función de la proteína (Mundlos et al 1997) (1).

Baumaer et al. 2005 identificó 8 diferentes mutaciones no descritas con anterioridad, y 4 mutaciones diferentes en un total de 20 pacientes europeos. En 6 casos no pudo identificar la mutación. La mayoría de las mutaciones (79%) involucraron los aminoácidos localizados en los exones 1 a 3, las cuales incluyen los dominios Q/A y runt. No encontró mutaciones en los exones 0 y 6. Las mutaciones por pérdida fueron las que con mayor frecuencia se encontraron dentro del dominio runt. El aminoácido mutado más frecuentemente encontrado fue la arginina en las posiciones 190 y 225. Este hallazgo ha sido descrito con anterioridad (Quack et al., 1999; Zhou et al., 1999; Otto et al., 2002).

Esta región posicional y funcional de argininas está directamente involucrada en la unión al DNA (Zhou et al., 1999; Backstro et al., 2002).

Las funciones de los dominios Q/A y PST están menos definidas, ambos se encuentran involucrados en la transactivación o represión transcripcional. Albrecht et al. (2004) mostró que el tracto de polialaninas en el dominio Q/A es necesario para el objetivo intracelular de Runx2 a su localización nuclear. (21)

## V.-HALLAZGOS CLINICOS Y RADIOLÓGICOS.

Las características clínicas y radiológicas han sido revisadas por varios autores.

El crecimiento craneofacial se encuentra afectado en varias formas. La circunferencia de la cabeza generalmente se encuentra en el límite superior sin llegar a ser macrocefalia. (1)

Hay frente prominente, con leve hipertelorismo. El área mediofrontal está pobremente desarrollada y muestra un surco frontal secundario a la incompleta osificación de la sutura metópica (fig. 4). El cierre de la fontanela anterior, y de las suturas sagital y metópica esta retrasado, con frecuencia de por vida (fig. 5). (1)

En niños se puede observar un retraso generalizado en la osificación esquelética y en casos extremos ausencia de huesos parietales al nacimiento. Con el paso de los años, las áreas no osificadas se vuelven pequeñas y se convierten en huesos wormianos, particularmente alrededor de la sutura lambdoidea.(1)



Fig. 4- Presencia de frente prominente y surco frontal prominente(Col Dent Rev 2:26,1997)

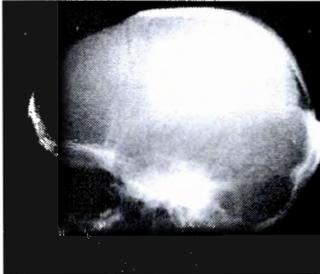


Fig. 5a. Vista lateral con sutura Coronal y fontanela anterior abierta. (UCLA Radiology Sciences)



Fig. 5b. Vista AP con fontanela anterior abierta. (UCLA Radiology Sciences)

Los senos frontales y maxilares están frecuentemente ausentes o reducidos de tamaño. Otros cambios faciales incluyen huesos nasales pequeños o ausentes, dando puente nasal deprimido, segmentos de hueso craneal engrosados, desarrollo pobre de los maxilares, retraso en la unión de la sínfisis mandibular y una base de cráneo pequeña con reducción en el diámetro sagital y un foramen magno largo. (1)

Estos cambios resultan finalmente en hallazgos clínicos característicos que incluyen braquicefalia, con engrosamiento a hipertelorismo con posible exoftalmos, maxilar pequeño, que da un aspecto de cara pequeña, achatada con prognatismo mandibular. ( fig. 6) (1)

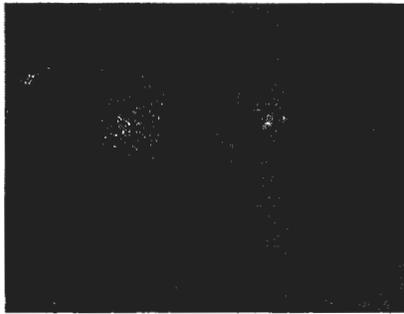


Fig. 6. .puente nasal deprimido y micrognatia.

(Department of Paediatrics and child Health.

University of Stellenbosch and Tygerberg Children's Hospital)

Muchos pacientes con ausencia de clavículas o hipoplásicas han llevado una vida normal, sin tener discapacitación que resulta por el defecto. Depende del grado de la hipoplasia clavicular, será la capacidad de juntar ambos hombros. Una ausencia completa de clavículas es raro, la hipoplasia del acromión es frecuente, otras formas menos comunes de involucro clavicular incluyen la presencia de 2 segmentos separados, o la ausencia del extremo esternal con el extremo acromial presente. Generalmente la afección clavicular es bilateral (fig. 7). (1) Dicha afección clavicular se puede detectar desde el nacimiento o en ocasiones los pacientes no le toman importancia y lo consideran como algo normal. (fig 8). (9)



Fig 7a .Capacidad de aproximar los hombros durante la niñez. (Col Dent Rev 2:26,1997)

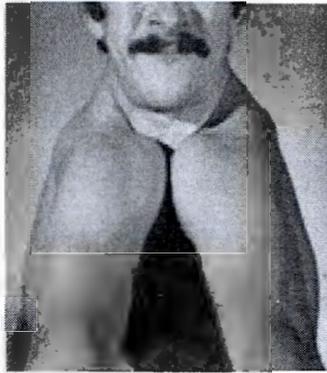


Fig 7b. Capacidad de aproximar los hombros hasta la vida adulta. (Marquette University School of Dentistry)



Fig 8a. Lactante con facilidad para aproximar los hombros(Department of Paediatrics and Health. University of Stellenbosch Tygerberg Children's Hospital)



Fig 8b.Capacidad de aproximar los hombros desde la etapa neonatal(Indian Pediatrics 2004:622-3)

El segmento perdido puede ser reemplazado por tejido fibroso ya se en forma de cordón o formando una pseudoartrosis.

Existen pacientes los cuales tienen una apariencia normal con exploración física en donde solo llama la atención los hombros caídos, con clavículas palpables, éstas últimas pueden tener pequeños defectos en el extremo acromial o cordones fibrosos que solo pueden ser identificados mediante rayos X (fig 9). (1)

La caja torácica es pequeña y tiene aspecto de campana, con costillas cortas y oblicuas. El tórax angosto puede llevar a dificultad respiratoria en la infancia.

Se han descrito anomalías en cuanto al número de costillas, encontrando costillas cervicales, o también ausencia de costillas. La escápula invariablemente es hipoplásica, con deficiencias en la fosa supraespinal y en las facetas acromiales. (1)

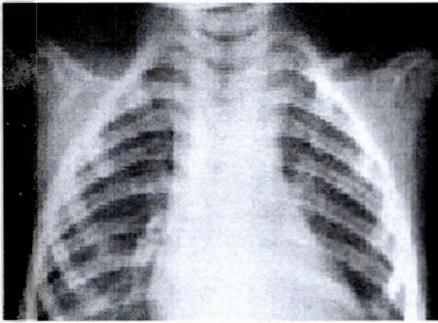


Fig 9a. Aplasia clavicular derecha e hipoplasia clavicular izquierda. (J.Med. Genet 1999;36 177-18)

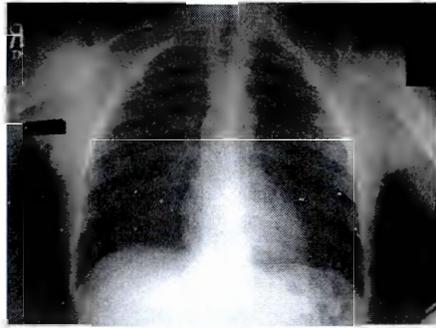


Fig 9b. Hipoplasia clavicular bilateral (UCLA Radiological Sciences)

La pelvis está invariablemente afectada y muestra cambios característicos. El nombre " forma cleidocraneio pelviana" fue propuesto por Crouzon y Buttier. La separación de la sínfisis púbica resulta de un retraso en la osificación durante la juventud. Otros cambios incluyen rotación anterior e hipoplasia de las alas iliacas y articulaciones sacroiliacas separadas (fig 10). (1)

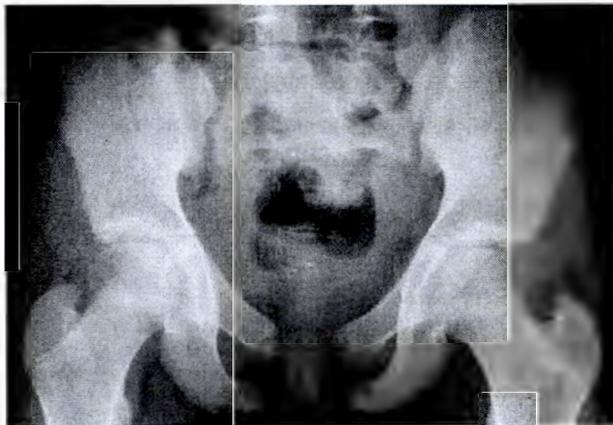


Fig '10. Retraso en la osificación sínfisis púbica. (UCLA Radiology Sciences)

La epífisis femoral es larga, las cabezas femorales anchas, y se encuentra con frecuencia coxa vara. Este tipo de pelvis requiere de operación cesárea en mujeres embarazadas.(1)

Una anomalía relativamente constante es la presencia de excesivo crecimiento en longitud de las epífisis proximales y distales de los segundos metacarpianos y metatarsianos. Otras anomalías incluyen las falanges medias y distales de los segundos y quinto dedos que generalmente son cortas (fig 11). (1)

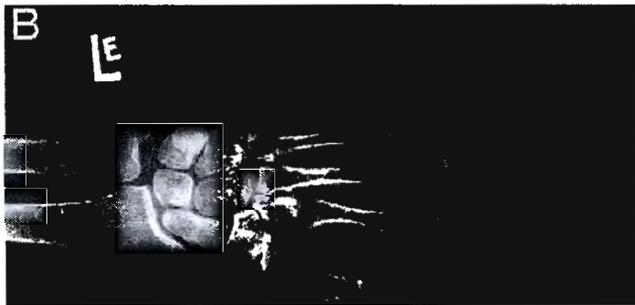


Figura 11.-Hipoplasia de las falanges terminales,osteopenia grave, disminución del hueso trabecular y cortical. (J.Med. Genet 1999; 36 177-182)

Las epífisis de otros huesos son en forma de cono tallado, y el cierre prematuro de la metáfisis lleva a acortamiento de los mismos. El pobre desarrollo de las falanges distales da un aspecto de cerrillo a los dedos. Las uñas son en ocasiones hipoplásicas, displásicas o pueden estar ausentes. (1)

El paladar es alto y se encuentra arqueado e involucrándose paladar duro y blando. (fig 12).



Figura 12-Paladar alto y arqueado en displasia cleidocraneal. (Marquette University School of Dentistry 2001).

En columna vertebral puede haber siringomelia o espina bífida oculta (8)

Los cambios dentales ocurren con frecuencia y son muy característicos. Retención de la dentición decidual con retraso en la erupción de los dientes permanentes es un hallazgo relativamente constante (Fig 13). Muchos pacientes recuerdan vivir “sin dientes” por varios años hasta que la dentición permanente hace erupción. (1)



Figura 13-Retención de la dentición decidual en displasia cleidocraneal. Col Dent Rev 2:26 1997

Los dientes permanentes muestran un retraso en el desarrollo de la raíz y adelgazamiento pero no están ausentes. Existen procedimientos quirúrgicos para promover la erupción incluyendo la extracción de toda la dentición decidual y la extracción de hueso que se encuentra por debajo de las criptas de los dientes que no han tenido erupción.(1)

La situación se torna complicada cuando existe la presencia de múltiples dientes supernumerarios que desplazan el desarrollo de la dentición permanente y retrasa su erupción. El gran número de dientes supernumerarios forman mas o menos una tercera dentición (cerca de 30 dientes supernumerarios en muchos casos) es uno de los mas sorprendentes hallazgos en DCC (fig 14). Morfológicamente y funcionalmente, los dientes supernumerarios se asemejan a su contraparte normal. La formación de dentina es normal pero hay falta del cemento de la raíz celular. (fig 15). (1)



Figura 14-Dientes supernumerarios por detrás de los incisivos superiores en paciente con DCC.  
*BMJ 2000; 320; 1652-1655.*



Figura 15-Dientes supernumerarios en paciente con displasia cleidocraneal (D.K. White et al / Atlas Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 11 (2003) 1–53)

Un estudio de Yamamoto, Sakae y Davis usando microscopia electrónica junto a la técnica de cristalografía con el fin de evaluar pacientes en donde existían dientes sin erupcionar mostraron que existía una pérdida de cemento celular tanto en dientes normales como en los supernumerarios, concluyendo que el cemento celular puede no tener influencia en la erupción dental. Más tarde estos mismos autores demostraron que la pérdida temprana del cordón gubernacular da como resultado falla en la erupción dental. Los dientes sin erupcionar mostraron deformidades en las raíces y coronas debido a la absorción inadecuada de hueso en respuesta a la presión de dientes en crecimiento (4)

En un estudio de Rushton se ha sugerido que existe una pérdida en la remodelación localizada del hueso. Existe una predisposición a desarrollar dientes supernumerarios en las regiones mandibulares premolares y maxilar anterior. Los dientes molares generalmente tienen erupción sin complicaciones. El remover la dentición primaria o los dientes supernumerarios no promueve la erupción de la dentición permanente. Por otro lado los dientes supernumerarios son raros en las regiones molares.(4)

La talla final se encuentra significativamente reducida . La talla al nacimiento es normal, pero empieza a caer por debajo de la percentila 2 entre los 4 y 8 años. En un estudio realizado por Jensen, las pacientes femeninas se encontraron con mayor afección de la talla. La talla final generalmente es baja y tienen una desproporción moderada con extremidades cortas comparados con el tronco, siendo mas notorio en las extremidades superiores. (1).

Quack et. al. encontró un paciente de interés particular debido a sus características clínicas inusuales: una radiografía tomada in útero demostró una fractura transversa de la cabeza femoral izquierda. Se tomaron rayos X a los dos días de nacido demostrando fracturas bilaterales de tibia. Al nacimiento el esqueleto se encontraba sin osificación completa, ambas clavículas ausentes, hipoplasia distal y ausencia parcial de las falanges. Durante la infancia y

adolescencia un total de 9 fracturas de huesos largos ocurrieron después de traumas menores. El paciente desarrolló pseudoartrosis después de una fractura de fémur con pérdida de formación de callo óseo, necesitando fijador y colocación de clavo intramedular. El paciente tuvo sordera parcial de tipo conductiva. Se le extrajeron varios dientes supernumerarios. Desarrolló escoliosis y lordosis progresiva, necesitando implantes de barras de Harrington para soporte. A la edad de 23 años el paciente media 129 cms, los rayos x tomados durante infancia y la adolescencia demostraron osteoporosis grave como causa de fracturas recurrentes y deformidades en columna vertebral. (6) (figuras 16)



Figura 16. Paciente con lordosis y escoliosis. Colocación de barras de Harrington (*Am. J. Hum. Genet.* 65:1268–1278, 1999)

Al igual que el cráneo y las clavículas, sería esperado que hubiera anomalías óseas en oído externo medio e interno. Existe pérdida de la audición de tipo conductiva debido a malformaciones en la cadena oscilar y en el conducto auditivo externo. Además, la pérdida de la audición sensorineural puede ser observada por presentar malformaciones en oído interno debido a anomalías en el desarrollo del laberinto óseo. Se revisó la literatura en busca de anomalías del oído y la etiología de la pérdida de la audición, encontrando un número limitado de casos reportados (13 casos hasta 2003 en 8 reportes) (7).

La historia otorrinolaringológica de estos pacientes se caracterizó por otitis media en la niñez, otitis externa y procedimientos dentales, (esta última siendo el dato mas frecuentemente encontrado, todos los pacientes requirieron extracción o alguna forma de cirugía bucal o ambas). Cinco pacientes (56%) con historia de otitis media, solo un paciente experimentó otitis media de repetición requiriendo miringotomía y colocación de tubos de ventilación. (7)

En la exploración de cabeza, cuello y oído se encontraron hallazgos significativos. Cuatro de siete pacientes (57%) tuvieron puente nasal deprimido, 50% con septum nasal desviado, 78% con anomalías en paladar hendido pequeño y seis con paladar alto y arqueado, sin evidencia clínica de paladar blando hendido. Pacientes con anomalías en paladar se les realizó examinación timpánica encontrando en 9 de 12 oídos diversos grados de retracción con un oído teniendo otitis media cerosa. Siete de 18 oídos (39%) tuvieron disfunción de la trompa de Eustaquio en el timpanograma. Solo un paciente tuvo estrechamiento del conducto auditivo externo. (7)

Los hallazgos audiológicos: cinco de nueve (56%) tuvieron audición normal (20 dB HL), pero estos cinco pacientes tuvieron un componente conductivo sutil evidenciado por una mínima apertura aire-hueso y reflejos acústicos anormales.

La prueba de emisión otoacústica resultó consistente con función coclear bilateral de células ciliadas normal a frecuencias de 1000 y 4000 Hz, con la excepción de un paciente que mostró ausencia unilateral de las emisiones.

El audiograma mostró hipoacusia en el 33% de los pacientes (3 de 9 pacientes). Un paciente con hipoacusia mixta, uno con hipoacusia conductiva y otro con hipoacusia sensorineural. (7)

Con la excepción de un paciente, todos los demás no tuvieron trastornos en la recepción del lenguaje. Todos tuvieron adecuado reconocimiento de palabras en las escalas. Ninguno tuvo ninguna anomalía en el sistema vestibular. Cuatro de ocho pacientes (50%) han tenido episodios de mareos pero ninguno resultó en

vértigo verdadero. Tres de 8 pacientes tuvieron periodos cortos de tinnitus. Ninguno tuvo nistagmus.

Los trastornos auditivos son frecuentes y variables en pacientes con displasia cleidocraneal. En muchos pacientes se encuentra otitis media relacionado a disfunción de la trompa Eustaquio secundario a anomalías en el paladar. Así mismo es común la hipoacusia mixta, conductiva o sensorineural. Aunque la hipoacusia puede ser subclínica en muchos pacientes, puede ser suficiente para afectar comunicación y actividades diarias en los pacientes. (7)

En reportes previos, la hipoacusia es progresiva y mixta, predominantemente de tipo conductivo. La esclerosis mastoidea y estrechamiento del conducto auditivo externo son los hallazgos más frecuentemente encontrados. La hipoacusia sensorineural progresiva podría ser causada por el estrechamiento en el meato auditivo interno con compresión del VIII por hueso esclerótico. Existen muy pocos reportes de hipoacusia en pacientes con DCC disponibles en la literatura, pudiendo pensar que existen dos razones importantes para esta falta de información:

1-Los individuos afectados generalmente tienen hipoacusia leve a moderada con mínimas o sin complicaciones por lo que no buscan atención médica.

2-La displasia cleidocraneal no siempre es reconocida ni diagnosticada por los médicos. (3)

Por lo tanto, una evaluación por el otorrinolaringólogo y un estudio audiológico están recomendados como parte de los cuidados médicos en pacientes con displasia cleidocraneal. (3)

Wu-Chung Sheen y col. encontraron que la tomografía craneal en 3 dimensiones muestra la fontanela abierta más claramente y podría de ser ayuda en el diagnóstico de DCC en niños mayores, basado en reporte de un caso de un niño de 4 años de edad, en donde las radiografías de cráneo mostraban múltiples huesos wormianos, la fontanela no se observa en la radiografía anteroposterior (fig

16a),pero fue sospechosa en la lateral (fig 16b).Cuando se realiza una tomografía computarizada con cortes de 4mm y reconstrucción en 3 dimensiones el defecto se hace evidente y con adecuada definición (fig 16c).

Aunque muchos niños con DCC tienen fontanela abierta, este hallazgo no siempre es claro en niños mayores debido a que con el paso de los años, existe mayor mineralización del cráneo y en los huesos de la cara. En la proyección anteroposterior, la fontanela abierta se encuentra sobrepuesta por hueso occipital, siendo difícil de apreciar. (Wu-Chung Shen *China Medical College Hospital Taichung, Taiwán*)



Fig 17 a.  
Proyección AP

Fig 17 b  
Proyección lateral

Fig 17 c  
TAC con reconstrucción.

Musteiller et al. realizó en Cuba un estudio prospectivo de una familia con DCC, para ello realizó el árbol genealógico de la misma y buscó las características clínicas y radiológicas de los individuos afectados. De los 44 miembros de la familia, se encontró afección en 24 (54.4%), de los cuales once del sexo masculino (45%) y trece femenino (54%), se corroboró el patrón de herencia autosómico dominante en seis generaciones.(fig 17). En todos los afectados se detectó la capacidad para unir los hombros, así como un aumento en el diámetro transversal del cráneo, una persona con escoliosis dorsal y otro individuo con acortamiento del cuarto dedo mano derecha (secundario a acortamiento del cuarto metacarpiano, ésta última alteración no había sido descrito con anterioridad). (fig 18) <sup>(10)</sup>

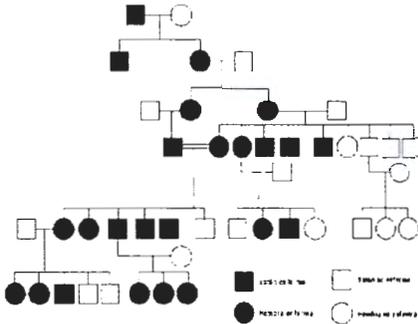


Fig. 1. Árbol genealógico de una familia afectada de osteoartritis crónica

Figura 17- Árbol genealógico que muestra el patrón de herencia autosómico dominante. Rev Cubana Med 1999;38(2):117-22



Fig 18-Acortamiento del cuarto metacarpiano. Rev Cubana Med 1999;38(2):117-22

Morava et al (2002) reportó a una mamá e hija con DCC quienes también tenían signos bioquímicos de hipofosfatasa, incluyendo disminución de niveles de fosfatasa alcalina. Ambos pacientes tenían una mutación heterocigota en el gen Runx2, y los autores concluyeron que la mutación causó de manera secundaria

hallazgos de hipofosfatasa. Unger et al (2002) reportó un paciente similar con DCC y osteopenia con disminución de la fosfatasa alcalina. Radiologicamente, tenia espolón del peroné derecho y fue inicialmente diagnosticada como hipofosfatasa. La reevaluación a la edad de once años reveló hallazgos clásicos de DCC aunque no se identificaron mutaciones en el gen Runx2. Unger et al (2002), concluyó que la osteopenia, osteoporosis y la disminución de la fosfatasa alcalina pueden ser hallazgos subclínicos en DCC, que ocurren en minoría de pacientes. (18)

Cogulu et al (2004) describió riñón en herradura, hipospadias y testículos sin descender en un paciente con DCC (19).

## CUADRO 2- Características clínicas y radiológicas de la displasia cleidocraneal.

<b>CLINICA</b>	<b>RADIOLÓGICA</b>
<p><b>Cráneo y cara</b></p> <p>Braquicefalia</p> <p>Frente prominente</p> <p>Fontanelas y suturas abiertas</p> <p>Retraso cierre de fontanelas</p> <p>Prognatismo relativo</p> <p>Cráneo frágil en la infancia</p> <p>Puente nasal deprimido</p> <p>Hipertelorismo</p>	<p>Múltiples huesos wormianos</p> <p>Segmentos cráneo engrosados</p> <p>Suturas sin osificar, fontanela abierta</p> <p>Displasia en base del occipital</p> <p>Hipoplasia maxilar</p> <p>Retraso o ausencia calcificación huesos nasales.</p> <p>Hipoplasia senos paranasales</p>
<p><b>Tórax y hombros</b></p> <p>Capacidad de juntar los hombros</p> <p>Hombros caídos</p> <p>Dificultad respiratoria en la infancia</p> <p>Movilidad de hombros aumentada</p>	<p>Hipoplasia, aplasia de clavículas</p> <p>Tórax en campana</p> <p>Costillas cervicales, ausencia costillas</p> <p>Hipoplasia de escápula</p>
<p><b>Pelvis y cadera</b></p>	<p>Retraso osificación huesos púbicos</p> <p>Hipoplasia alas iliacas</p> <p>Separación articulaciones sacroiliacas</p> <p>Cabeza femoral larga, epífisis largas</p>
<p><b>Columna</b></p> <p>Escoliosis</p> <p>Xifosis</p>	<p>Hemivertebras, acuñaamiento posterior</p> <p>Espondilolisis, espondilolistesis</p> <p>Espina bifida occulta</p>
<p><b>Manos</b></p> <p>Braquidactilia</p> <p>Dedos forma de cerillo</p> <p>Uñas displásicas/hipoplásicas</p> <p>Pulgares cortos y anchos</p> <p>Clinodactilia del 5to dedo</p>	<p>Acortamiento de</p> <p>Falanges medias, metacarpianos y metatarsianos III/IV.</p> <p>Falanges distales hipoplásicas</p> <p>Epífisis accesorias (2do metacarpiano)</p> <p>2do metacarpiano largo</p> <p>Epífisis forma cono tallado.</p>
<p><b>Dientes</b></p> <p>Dentición primaria persistente</p> <p>Dientes supernumerarios</p> <p>Retraso en erupción dental</p> <p>Maloclusión</p>	<p>Dientes impactados /supernumerarios.</p>

## VI.-CORRELACION GENOTIPO FENOTIPO

Para evaluar la significancia funcional de las mutaciones identificadas en su estudio, Quack et.al, realizaron una evaluación cuidadosa de los fenotipos de DCC de las 42 familias sin parentesco para poder compararlas con las mutaciones observadas. Se evaluó involucro de las clavículas, fontanelas abiertas, dientes supernumerarios y talla. Aunque la penetrancia fue del 100% la variación de la expresividad es común. Con la excepción de una familia, las clavículas se encontraron afectadas invariablemente, siendo la parte distal de las mismas las más afectadas. (6)

El número y presencia de dientes supernumerarios fue altamente variable y no se correlacionó con el resto del fenotipo. En resumen, no se fue capaz de identificar significancia y correlación entre fenotipo y genotipo. Además, no hubo diferencia entre los fenotipos de pacientes en los cuales se identificó mutación en comparación en los que no se pudo identificar la misma. (6).

Por otra parte Yaquetoshi et al. comparó los diversos fenotipos de DCC y los dividió en dos grupos de acuerdo a si se encontraba afectado o no el dominio runt. Encontró diferencia significativa para la talla basándose en desviaciones estándar para la misma, observando que en el grupo de 27 pacientes con daño en el dominio runt el promedio fue mucho menor que en el grupo de cuatro pacientes intacto (D.S. -2.56 contra D.S. -0.55 respectivamente). Como desvío a esta correlación, una paciente ( con cariotipo 47XXX) y mutación en el dominio runt mostró una talla cercana a lo normal (-0.5 D.S. ), mientras que otra paciente con la misma mutación pero con cariotipo 46XX tuvo una talla gravemente baja (-4.04 D.S.). Sin embargo, es conocido que la talla promedio de una paciente femenina con cariotipo 47XXX es mas alta debido al gene SHOX (en inglés short stature homeobox containing gene) ubicado en el cromosoma X. Es posible que una sobredosis de SHOX enmascare el retraso en el crecimiento. (2)

Yaketoshi no encontró relación entre el fenotipo clásico (alteraciones en fontanelas y clavículas) con alteraciones en la talla. Sin embargo, encontró una correlación entre la desviación estándar de las tallas y la transactivación potencial de las proteínas Runx2 mutadas. Otra correlación fue demostrada entre la desviación estándar de las tallas y el número de dientes supernumerarios (2).

A partir de las mutaciones obtenidas por Yaketoshi et al. surgió la pregunta de cómo los defectos funcionales en Runx2 pudieran correlacionar con el fenotipo. Por un lado el fenotipo clásico, clavículas hipoplásicas y suturas abiertas fue observada en todos los pacientes examinados. Por otro lado los cambios esqueléticos y hallazgos dentales, representados por talla baja y dientes supernumerarios respectivamente mostró diferencias significativas dependiendo si el dominio runt está dañado o afectado, y en términos cuantitativos de cuanto potencial de transactivación residual permanece en las proteínas Runx2 mutadas. (2)

La correlación consistente encontrada entre el número de dientes supernumerarios y talla baja puede tener implicaciones importantes en pronóstico y tratamiento de estos pacientes, aunque debe de ser establecido con estudios posteriores. Se ha propuesto que los dientes supernumerarios deben de ser diagnosticados y removidos oportunamente ya que impiden la erupción normal de la dentición permanente. Además, se podría predecir la talla final de acuerdo al número de dientes supernumerarios. (2)

Baumer et.al. estudió un grupo de 20 pacientes con DCC en Europa, y los agrupó en cuatro diferentes grupos según sus características clínicas (fenotipo) teniendo la hipótesis de poder identificar y correlacionar el fenotipo con las mutaciones encontradas (genotipo), como instrumento de medición usó la escala HOMALS ,cifras en inglés, (Análisis homogéneo mediante alternantes mínimas al cuadrado). Las diferentes variables fueron cuantificadas en cada paciente mediante HOMALS de tal manera que las personas con la misma categoría fueron colocadas juntas, para hacer grupos homogéneos. HOMALS puede resumir la relación entre dos o más variables nominales con una simple gráfica dibujada. Como resultado de la

rareza de la DCC y la alta variabilidad clínica, es difícil obtener significancia estadística. A pesar de que el análisis separa individuos con diferentes mutaciones entre ellos, se enfatiza la variabilidad clínica entre los pacientes. (21)

## **VII.-DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES.**

En un paciente con hipoplasia de clavículas, fontanela abierta y dientes supernumerarios, el diagnóstico es evidente y muy pocas condiciones podrían ser consideradas. Aun así la presentación clínica es variable, aun entre miembros de una misma familia, y frecuentemente el fenotipo es incompleto con ausencia de uno o dos signos de la tríada característica. Desviando la atención hacia síndromes con hipoplasia o aplasia de clavícula tenemos varias posibilidades.

La pseudoartrosis congénita de clavícula es probablemente la condición más frecuente a considerar. En la mayoría de los casos es unilateral con preferencia de afección en lado derecho. Los casos son esporádicos, no hay otro involucro óseo y la mayoría de los casos hay cicatrización por si misma. (1)

Picnodisostosis es un defecto raro en la función de osteoclastos con osteosclerosis (aumento en la densidad ósea y fracturas), retraso en cierre de suturas y fontanelas. Huesos wormianos, hipoplasia de clavículas (displasia o pérdida del extremo acromial),displasia acro-osteolítica de las falanges distales y dientes permanentes de manera irregular con anodoncia y retraso en la erupción. Aunque muchos de los hallazgos clínicos se parecen a la DCC, el aumento en la densidad ósea en los rayos x y la ausencia de dientes supernumerarios puede hacer la distinción entre ambas patologías. (1)

La hipoplasia de clavículas , suturas persistentemente abiertas y múltiples huesos wormianos son hallazgos encontrados en la displasia mandíbulo-acral. Esta condición es caracterizada por acro-osteolisis con pérdida progresiva del hueso de las falanges distales.

El síndrome de Yunis-Varon en muchas formas recuerda a la DCC. Este síndrome autosómico recesivo, generalmente es una condición letal y es caracterizado por falta crecimiento prenatal y falla de medro, suturas craneales abiertas y fontanelas alargadas, agenesia o hipoplasia de pulgares, pies grandes, ausencia o hipoplasia de las clavículas, y displasia pélvica. La severidad de este síndrome, junto con anomalías pulgar y hueso esclerótico de forma irregular en ocasiones hace la diferencia fácilmente de la DCC. (1)

La hipoplasia de clavículas ha sido reportada en pacientes con alteraciones cromosómicas. Entre las cuales se encuentran translocaciones y duplicaciones del cromosoma 8q22, trisomía parcial 11q, trisomía parcial 11q/22q y trisomía 20p. Ninguno de estos pacientes tuvo el fenotipo completo de DCC. (1)

El retraso en cierre de fontanelas y suturas no es un signo específico de la DCC. Las suturas craneales abiertas pueden ser una indicación de que está aumentada la presión intracraneana o de craneosinostosis en otra parte. También se puede presentar en síndromes con deterioro en el crecimiento óseo incluyendo aquellos con aumento en la densidad ósea (Síndrome de Kenny –Caffey, Picnodisostosis), disminución de la mineralización (Osteogénesis Imperfecta, hipofosfatasa ), o en deficiencia generalizada de crecimiento o de maduración ósea (hipotiroidismo atirótico, síndrome de Silver-Russell). (1)

El retraso en la erupción dental sin dientes supernumerarios es frecuentemente observado en condiciones con anomalías en la remodelación ósea, como osteopetrosis o picnodisostosis. Se han descrito dientes supernumerarios en el Síndrome de Gardner. (1)

### VIII.-PACIENTES CON DISPLASIA CLEIDOCRANEAL EN EL INP 1994-2004.

#### CAPTURA DE DATOS

	435380 (A)	361392 (B)	384037 (C)	363523 (D)
SEXO	FEMENINO	FEMENINO	FEM	MASCULINO
EDAD	11ª11M	7ª 10M	3ª 8M	13ª 8 M
ORIGEN	D.f. AZC	ECATEPEC, EDO MEX	SALVATIERRA GUANAJUATO	CUAUTLA,MOR
PERÍMETRO C.	57(95)	54 (95)	47 (3)	54 (95)
FRENTE PROMINENTE	Si	Si	Si	Si
HIPERTELORISMO	No	No	Si	-----
FONTANELA	cerrada	cerrada	abierta	abierta
PROGNATISMO	Si	Si	MICROGNATIA	no
PUENTE NASAL DEPRIMIDO	No	Si	----	Si
JUNTAR HOMBROS	Si	No	Si	Si
CLAVICULAS	alteradas	alteradas	Alteradas	Alteradas.
HOMBROS CAIDOS	Si	¿??	Si	Si
COSTILLAS	-----	-----	-----	-----
COLUMNA VERTEBRAL	-----	-----	-----	-----
ALTERACIONES DENTALES	Si	Si	Si	Dientes super numerarios
ALTERACIONES EN EXTREMIDADES	Si	No	Si (pies)	Si
ALTERACIONES PELVIS Y CADERA	No	No	?	Si
DIFICULTAD RESPIRATORIA	No	No	?	No
HIPOACUSIA	No	?	Si	?
MADURACION OSEA (NO MAYÚSCULAS)		retrasada		
TALLA	142(25)	116.5CMS (3)	94 CMS (3)	125 CMS (3)

Caso A:

Femenino de 11 años y 11 meses de edad, la madre, hermana, tía materna y primo hermano con displasia cleidocraneal.

Motivo consulta: no ha mudado dientes.

La exploración física mostró lo siguiente:

Perímetro cefálico de 57 centímetros (percentila 95), puente nasal deprimido, dientes primarios incisivos superiores e inferiores, clavículas no palpables, capacidad de acercar los hombros, braquidactilia del quinto dedo bilateral. Talla de 142 centímetros ( percentila 25)

Gabinete:

Radiografía de tórax: clavículas hipoplásicas . Escoliosis levo convexa con vértice en columna torácica a nivel de T11.



Figura 19

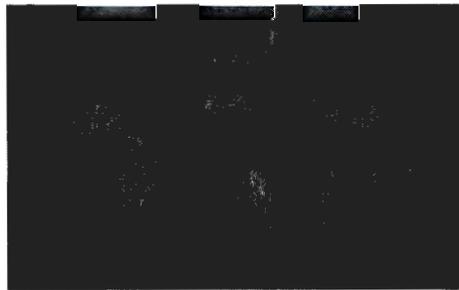


Figura 20

Figuras 19 y 20. Dentición primaria persistente incisivos superiores e inferiores, prognatismo.



Figura 21



Figura 22

Figura 21- Radiografía lateral de cráneo en donde se observa dientes supernumerarios.

Figura 22- Se observa puente nasal deprimido.



Figura 24- Madre e hija con capacidad de acercar los hombros.

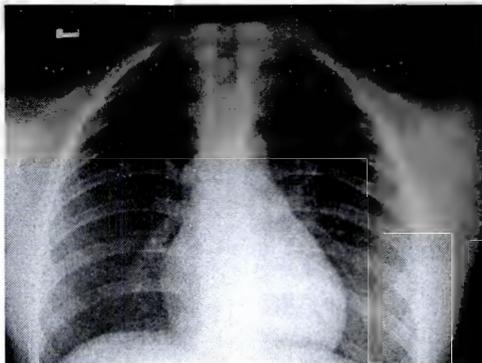


Figura 25- Hipoplasia de ambas clavículas

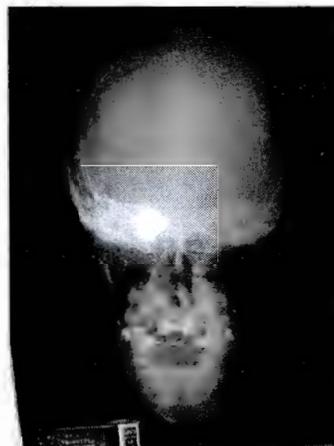


Figura 26-Dientes supernumerarios

#### Caso B:

Femenino de 7 años y 10 meses de edad, sin antecedentes heredofamiliares

Motivo consulta: atención dientes.

Al nacer se refiere con fontanela muy abierta, se cierra al año de edad.

Exploración física: perímetro cefálico de 54 centímetros (percentila 95), puente nasal alto, nariz prominente, paladar alto, micrognatia, prognatismo, fascies triangular, presenta dentición primaria en 2 dientes inferiores, clavícula derecha con deformación ósea, izquierda normal. Talla de 116.5 centímetros (percentila 3)

Gabinete: huesos wormianos, clavícula derecha hipoplásica, edad ósea con retraso de un año. Dientes supernumerarios.

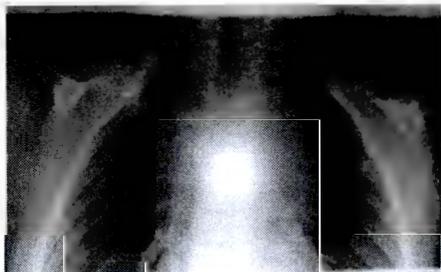


Figura 27-Hipoplasia clavicular derecha

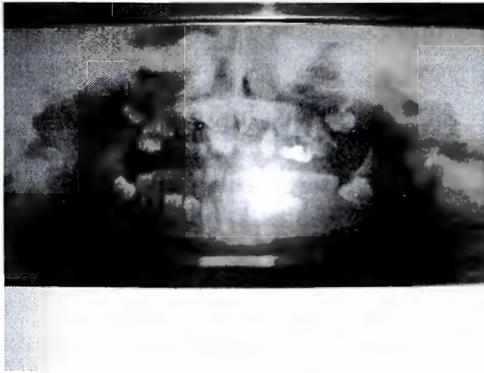


Figura 28- Dientes supernumerarios.

#### Caso C:

Femenino de 3 años y 8 meses de edad, sin antecedentes heredofamiliares.  
Motivo consulta: alteraciones dentarias.

Exploración física: Perímetro cefálico de 47 centímetros (percentila 25 ), paladar alto, ojival, micrognatia, extremidades inferiores con primer orjejo ancho y de implantación proximal bilateral. Talla de 94 centímetros (percentila 3).

Gabinete: Radiografía de cráneo: huesos wormianos, fontanela anterior permeable

Radiografías anteroposterior y lateral columna: no se observan clavículas,  
Radiografía extremidades: sin alteraciones.

Tomografía axial computarizada senos paranasales: sinusitis etmoidal izquierda, hipertrofia de cornetes y dientes supernumerarios.

Extracción por disección de órganos dentarios retenidos supernumerarios a la edad de 10 años de edad, dentición primaria persistente, septoplastia adenoidectomia, 11 años. Hipoacusia conductiva.



Figura 29-Ausencia bilateral clavículas.



Figura 30-Dientes supernumerarios.

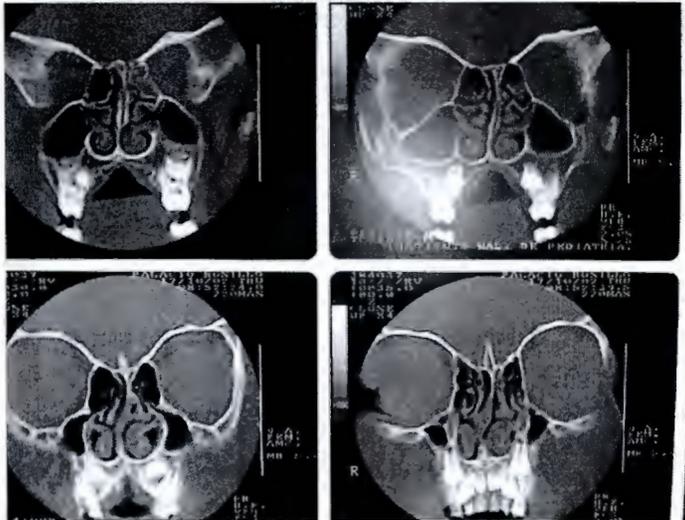


Figura 31-Tomografía axial computarizada de senos paranasales. Sinusitis etmoidal izquierda (primer corte), hipertrofia de cornetes y dientes supernumerarios.

#### Caso D:

Masculino de 13 años 8 meses de edad, sin antecedentes heredofamiliares.

Motivo consulta: alteraciones dentales.(Ausencia de dentición permanente)

Parto eutócico a las 40SDG, hipotrófico con peso 1900 ,talla se desconoce, cursa con asfisia sin referirse Apgar, tardando en llorar y respirar, presentando retraso en el neurodesarrollo, escolaridad 5to primaria a los 13 años de edad con mal aprovechamiento. Se le realizó cirugía de cadera a los 11 años, y extracción dental de dientes supernumerarios y permanentes retenidos.

Exploración física: Perímetro cefálico de 54 centímetros (percentila 95), cráneo braquicéfalo, fontanela anterior abierta nariz ancha con narinas grandes, frenillos múltiples, paladar duro alto, paladar blando normal, hipoplasia de ambas clavículas, pulgar corto, coxa vara bilateral. Talla de 125 centímetros (debajo de la percentila 3)

Dermatología; Distrofia ungueal, falanges distales cortas y cónicas curvadas hacia abajo en primer orjejo de ambas manos.

Trastorno de aprendizaje gnósico práxico con componente alálico.

Gabinete: Radiografía de tórax: hipoplasia de ambas clavículas.

Tomografía Axial Computarizada con reconstrucción 3 dimensiones: Cierre de suturas lamboidea, sagital y en forma parcial coronal, presencia de fontanela anterior, sutura metópica, fontanela posterior.



Figura 32- Capacidad de aproximar los hombros, hipertelorismo.



Figura 33.- Talla baja en paciente con DCC.



Figura 34- Persistencia de dentición primaria.



Figura 35- Radiografía de cráneo con fontanela anterior abierta.

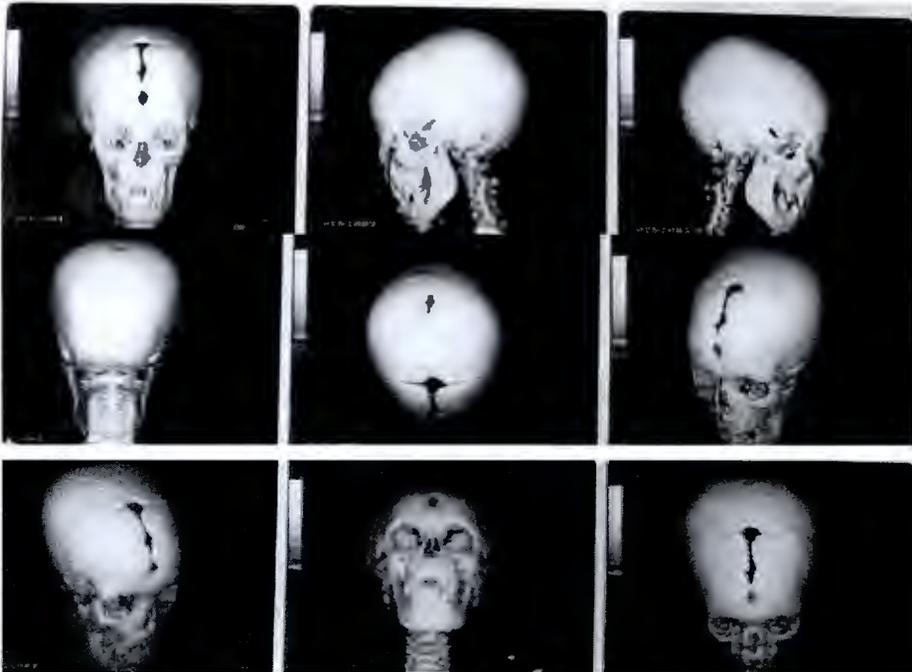


Figura 37-Tomografía de cráneo con reconstrucción que demuestra persistencia de la fontanela anterior abierta.

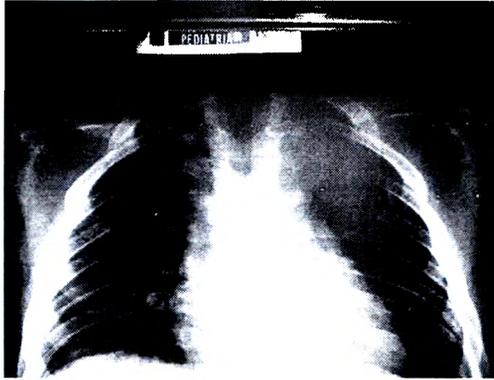


Figura 37-Hipoplasia ambas clavículas en el extremo esternal.



Figura 38- Coxa vara bilateral con osteopenia en ambas cabezas femorales.

## **IX.-DISCUSIÓN.**

En los casos observados de DCC en el Instituto Nacional de Pediatría se pudo encontrar lo siguiente:

En todos los casos el motivo de consulta fue por afecciones dentales.

En solo un caso se encontró el antecedente familiar de DCC.

La mitad de los casos se encontró con fontanela persistentemente abierta.

En todos los casos se encontraron afectadas las clavículas.

En todos los casos existió afectación en los dientes.

En dos casos, la talla se encuentra límite (percentila 3), y en uno talla baja (debajo de la percentila 3).

En tres casos hubo afección de las extremidades.

En un caso hubo alteración a nivel de la cadera.

En un caso se detectó hipoacusia, en este mismo paciente se detectó sinusitis etmoidal izquierda, sin embargo no se realizó audiometría para detección de hipoacusia en los demás casos.

En un caso se encontró retraso psicomotor sin embargo existió el antecedente de asfixia neonatal.

## **X.-CONCLUSIONES.**

1.-La displasia cleidocraneal es una enfermedad rara con prevalencia de uno en un millón de habitantes, existiendo diferente expresión en el fenotipo incluso entre miembros de una misma familia.

2-Posiblemente la prevalencia pudiera ser mayor sin embargo debido a que es una displasia que no causa morbilidad o afección en las condiciones generales de salud pasa desapercibida y no se llega a diagnosticar.

3-A pesar de ser una displasia ósea generalizada, los hallazgos más frecuentes en la literatura y en nuestros pacientes siguen siendo la afección craneofacial, dental y clavicular.

4-Se han descrito muchas mutaciones en el cromosoma 6 como causantes de la enfermedad, la mayoría de las mismas se encuentra en el dominio runt, siendo las más frecuentes las mutaciones por pérdida.

5-No ha sido posible hasta la fecha hacer una correlación entre las diversidades en el fenotipo con el genotipo de los pacientes.

6-Ya una vez hecho el diagnóstico, es importante tener una valoración integral para poder detectar alteraciones en la audición, en cadera y pelvis (principalmente en mujeres).

## XI.-BIBLIOGRAFÍA.

- 1-Mundlos S. Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. *J. Med. Genet* 1999;36;177-182.
- 2-Taketoshi Yoshida. Functional Analysis of *RUNX2* Mutations in Japanese Patients with Cleidocranial Dysplasia Demonstrates Novel Genotype-Phenotype Correlations. *Am. J. Hum. Genet.* 2002 71:724-738.
- 3-Dhooge I., B. Lantsoght. Hearing Loss as a Presenting Symptom of Cleidocranial Dysplasia *Otology & Neurotology* 2001 22:855-857.
- 4-Sandell L., Towler D. Transcription of bone and cartilage genes . Current Opinion in Orthopaedics. 2002, 13:375-381.
- 5-Zhou Guang et.al. CBFA1 mutation analysis and functional correlation with phenotypic variability in cleidocranial dysplasia. *Hum Mol Genet* 1999 ;12: 2311-2316.
- 6- Quack, B. Vonderstrass, M. Stock. Mutation Analysis of Core Binding Factor A1 in Patients with Cleidocranial Dysplasia. *Am. J. Hum. Genet.* 1999;65:1268-1278.
- 7-Visosky et al. Otolaryngological Manifestations of Cleidocranial Dysplasia, Concentrating on Audiological Findings. *Laryngoscope.* 2003;113: 1508-1514.
- 8-Gulati S. . Cleidocranial dysplasia . Report of a case. *J Postgrad Med* .2001; 47: 204-205.
- 9-Archanda P. Case report. Cleidocranial dysplasia. *Indian Pediatrics* 2004; 622-623.
- 10-Fernández C. Disostosis cleido-craneal. Estudio clínico, radiográfico y genético de una familia. *Rev Cubana Med* 1999;38(2):117-22.
- 11-Karsenti G. The genetic transformation of bone biology. *Hum Mol Gen* 1999; 13:3037-3051.
- 12-Compston E. Sex Steroids and Bone. *Physiol. Rev.* 2001;81:419-447.
- 13- Ramesar et.al. Mapping of the gene for cleidocranial dysplasia in the historical Cape Town (Arnold) kindred and evidence for locus homogeneity. *J. Med. Genet.* 1996;33:511-514.

14. Jensen, B. L. Somatic development in cleidocranial dysplasia. *Am. J. Med. Genet.* 1990; 35: 69-74.
- 15 Zheng, Q. et.al. Dysregulation of chondrogenesis in human cleidocranial dysplasia. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 77: 305-312.
- 16 Mundlos, S.; Mulliken, J. Genetic mapping of cleidocranial dysplasia and evidence of a microdeletion in one family. *Hum. Molec. Genet.* 1995;4: 71-75.
- 17- Mundlos, S.; Otto. Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. *Cell* 1997;89: 773-779.
- 18- Unger, S.; Mornet, E.; Mundlos. Severe cleidocranial dysplasia can mimic hypophosphatasia. *Europ. J. Pediat.* 2002; 161: 623-626.
- 19- Cogulu, O.; Munanoglu, D.; Karaca, E.; Onay, H.; Ozkinay, F. : Cleidocranial dysplasia with new additional findings. (Letter) *Genet. Counsel.* 2004; 15: 229-231.
- 20-Zheng Q. Sebald E. Report dysregulation of Chondrogenesis in Human Cleidocranial Dysplasia *Am. J. Hum. Genet* 2005; 77:305–312.
- 21-Baumert U, Golan I. Cleidocranial dysplasia: Molecular genetic analysis and phenotypic-based description of a Middle European patient group. *Am J Med Genet A.* 2005 139 A:78-85.