

Displazia cleidocraniană: considerații clinico-radiologice

Cleidocranial dysostosis: clinical and radiological considerations

Conf. Dr. GEORGETA DIACONU, Dr. IOANA GRIGORE, Asist. Univ. Dr. LAURA TRANDAFIR,
Șef Lucr. Dr. DANA ANTON

Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

REZUMAT

Dizostoza cleidocraniană este o afecțiune care face parte din grupul osteochondrodizplaziilor, ce cuprind anomalii de dezvoltare ale creșterii oaselor și cartilajelor. Autorii prezintă un copil care a ajuns în observație pentru o infecție intercurrentă, ulterior fiind diagnosticat cu displazie cleidocraniană. Caracteristicile clinice prezentate de copil (dismorfism facial, deficit staturo-ponderal, anomalii ale oaselor craniene, toracice și pelvine) au fost sugestive pentru displazie cleidocraniană, care a fost confirmată de modificările radiologice caracteristice. În același timp s-au exclus, pe baza aspectelor clinice și paraclinice, alte afecțiuni care asociază întârziere în dezvoltarea somatică și anomalii scheletice. Displazia cleidocraniană trebuie avută în vedere la un copil cu deficit staturo-ponderal și modificări osoase radiologice.

Cuvinte cheie: dismorfism facial, deficit staturo-ponderal, anomalii osoase, dizostoza cleidocraniană

ABSTRACT

Cleidocranial dysostosis is a condition that is part of osteochondrodysplasias that include developmental abnormalities of bone and cartilage growth. Authors present a child who has reached the observation for a acute respiratory infection later being diagnosed with cleidocranial dysostosis. Child presented with clinical features of facial dysmorphism, staturo-weight deficit, abnormal cranial bones, thoracic and pelvic dysplasia were suggestive for cleidocranial dysostosis which was confirmed by characteristic radiological changes. At the same time were excluded on the basis of clinical and laboratory tests other conditions associated with delay in somatic development and skeletal abnormalities. Cleidocranial dysostosis should be considered a child deficient staturo-fat and bone radiological changes.

Key words: facial dysmorphism, staturo-weight deficit, abnormal bones, cleidocranial dysostosis

Displazia cleidocraniană sau dizostoza cleidocraniană, cum a fost descrisă pentru prima dată de Pierre Marie și Pierre Stainton în 1898, este o boală genetică cu transmitere

autosomal dominantă cauzată de o mutație la nivelul genei RUNX2 (Core Binding Factor-1) care este localizată pe brațul scurt sau lung al cromosomului 6p21 (1). Gena RUNX2 codifică proteinele necesare pentru corecta funcționare

Adresă de corespondență:

Conf. Dr. Georgeta Diaconu, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Str. V. Lupu Nr. 62, Iași
e-mail: georgetadr2@yahoo.com

a osteoplastului și este esențială pentru diferențierea celulelor dentare și pentru formarea normală a oaselor și danturii (2). Totuși, aproximativ 40% dintre cazuri apar spontan, fără o cauză genetică aparentă (3).

În majoritatea cazurilor tulburarea de osificare este mai complexă, fiind afectată, pe lângă osificarea membranoasă, și cea encondrală. Mineralizarea neregulată a metafizelor poate simula leziuni de condrodizplazie metafizară (4).

Boala este descoperită de obicei de la naștere, în principal pe baza defectului de osificare a bolții craniene (5). În alte cazuri, recunoașterea este mai mult sau mai puțin tardivă. Atenția este atrasă uneori de deficitul taliei, mișcări anormale ale umerilor, tulburări de mers și anomalii dentare. Semnele clinice cele mai reprezentative ale displaziei cleidocraniene sunt defectele de osificare ale bolții craniului și claviculei, dismorfismul cranio-facial, anomaliile de pelvis, deficitul statural și anomaliile dentare (Tabelul 1).

CAZ CLINIC

P.M., sex feminin, în vârsta de 8 ani 6 luni, în antecedente cu ușoară întârziere în dezvoltarea neuromotorie (a mers la 2 ani cu dificultate) ajunge în observația noastră pentru o infecție respiratorie acută. Din antecedentele heredocolaterale reținem că tatăl prezintă un craniu cu diametrul mărit, cu baze frontale evidente, mers legănat și talie mică.

Examenul fizic pe aparate și sisteme evidențiază:

- hipotrofie staturo-ponderală (G = 20 kg, T = 115 cm);
- craniul brahicefal cu perimetrul de 52 cm, masivul facial micșorat, prognatism, bolta palatină ogivală, gâtul scurt, ptenigium coli bilateral;

- torace dismorfic alungit, hipoplazie a coastelor cu deformarea hemitoracelui drept, stern înfundat (Fig. 1A);

- clavicule hipoplazice în jumătatea externă, cu orientare oblică în sus și în afară (Fig. 1A); mișcările articulației scapuloumerale sunt limitate din cauza lipsei de dezvoltare a segmentului extern al claviculei;

- omoplați îndepărtați (Fig. 1B), iar în spațiul interscapulovertebral stâng prezintă o fibră fibroasă de 1,5 cm., vizibilă la mișcarea de ridicare a brațelor în sus, care este astfel limitată;

- scolioză dextroconvexă, hiperlordoză cu abdomenul proiectat anterior dehiscent pe linia mediană (Fig. 2B);

- mers legănat;
- hipotrofie musculară generalizată.



FIGURA 1A. Torace dismorfic alungit, hipoplazie a coastelor, cu deformarea hemitoracelui drept, stern înfundat; clavicule hipoplazice în jumătatea externă, cu orientare oblică în sus și în afară



FIGURA 1B. Omoplați îndepărtați; scolioză dextroconvexă, hiperlordoză

TABELUL 1. Semne clinice în dizostoza cleidocraniană (De Nguyen, 1994)

Semne foarte frecvente	Semne frecvente	Semne ocazionale (frecvența < 5%)
1. plagiocefalie	1. anomalii costale	1. brahidactilie
2. baze frontale	2. claviculă anormală sau absentă	2. frunte olimpiană
3. bolta palatină înaltă	3. rădăcină nazală deprimată	3. clinodactilie a degetului 5
4. hipertelorism	4. fontanelă largă	4. luxație de șold
5. întârzierea erupției dentare	5. anomalii ale metacarpienelor	5. unghii îngroșate
6. dezvoltare incompletă a mandibulei	6. modificări ale cutiei toracice	6. genu valgum
7. micrognație/retrognație	7. osificare deficitară a craniului	7. glosoptoză
8. carii multiple	8. prognatism	8. fracturi multiple
9. umeri apropiați	9. anomalii sacro-coccigiene	9. anomalii structurale ale scapulei
10. anomalii de pelvis	10. modificări ale masivului facial	10. scolioză
11. pubis anormal	11. spina bifidă ocultă	
12. deficit statural		
13. dinți supranumerari		

Bilanțul biochimic sanguin și hematologic a relevat valori în limite normale.

Examenul stomatologic a evidențiat carii multiple la nivelul dinților deciduali și întârziere în erupția dentiției definitive.

Examen oftalmologic: FO normal de ambii ochi.

Cariotip: 46 XX.

Examenul radiologic al scheletului a evidențiat craniu branhicefalic, oase vorniene pe suturile sagitală și lamdoidă, torace alungit și aplatizat prezentând o depresiune pe rebordul costal stâng prin hipoplazia primelor trei coaste și prin înfundarea marcată a manubriului și a grilajului costal (Fig. 2). Centura scapulară prezintă hipoplazia marcată a jumătăților externe ale ambelor clavicule (Fig. 2). Primele trei vertebre cervicale, sudate între ele, constituiau un bloc. Scolioza dextroconvexă era centrată pe D8-D9. Bazinul era în formă de „nimă de carte de joc”, cu hipoplazia ramurilor ischiopubiene. S-a evidențiat și dehiscenta sincondrozei ishiopubiene.



FIGURA 2. Torace alungit și aplatizat, hipoplazia primelor trei coaste, înfundarea marcată a manubriului și grilajului costal; centura scapulară cu hipoplazia marcată a jumătăților externe ale ambelor clavicule

Pacienta a fost diagnosticată cu displazie cleidocraniană pe baza semnelor clinice și a modificărilor radiologice caracteristice. În același timp s-au exclus, pe baza anamnezei, aspectelor clinice și paraclinice alte afecțiuni de cauză ante/peri și postnatală care asociază întârziere în dezvoltarea somatică și anomalii scheletice.

DISCUȚII

Displazia cleidocraniană este o afecțiune genetică care afectează în egală măsură ambele sexe și se transmite autosomal dominant, deși un număr de cazuri par a fi sporadice, izolate, rezultate prin mutații de novo (7). Frecvența bolii este de 1/1.000.000 de indivizi (8).

Cele mai evidente manifestări clinice sunt defectele de osificare de la nivelul craniului și claviculei, motiv pentru care Marie și Stainton

au propus inițial termenul de dizostoza cleidocraniană pentru această afecțiune. În prezent, boala este considerată mai mult o tulburare de creștere caracterizată printr-o displazie generalizată a oaselor și dentiției ceea ce a determinat abandonarea termenului de „dizostoza” în favoarea celui de „displazie” (8).

Mundlos (1999) a descris o triadă de manifestări clinice pe care le consideră patognomonice pentru diagnostic și care sunt reprezentate de dinți supranumerari, absența completă sau parțială a claviculei, suturi sagitale dehiscente sau închiderea tardivă a fontanelei sagitale.

Cele mai frecvente modificări de la nivelul claviculei sunt reprezentate de reducerea porțiunii mediane, prezența a două fragmente separate care se articulează cu sternul și acromionul, absența capătului sternal al claviculei cu prezența segmentului care se articulează cu acromionul sau hipoplazia capătului acromian. Absența completă a claviculei este rară, fiind întâlnită într-un caz din 10 (9). Frecvent anomaliile sunt bilaterale, dar pot fi și unilaterale. În general, pacienții cu modificări claviculare nu prezintă dizabilități motorii cauzate de aceste defecte, dar în funcție de gradul de hipoplazie al claviculei bolnavii își pot apropia umerii pe linia mediană.

Osificarea defectuoasă interesează fontanelele și suturile care sunt largi și deschise. Perimetrul cranian este în general la limita superioară a normalului fără a fi macrocefalic. Dezvoltarea excesivă a oaselor frontale, parietale și occipitale dau un aspect globulos craniului care în unele cazuri se asociază cu hipertelorism. Osificarea suturii metopice poate fi incompletă. Închiderea fontanelei anterioare și a suturilor sagitale și metopice este întârziată. La sugar se poate observa o întârziere în osificarea craniului, iar în cazurile severe oasele parietale pot fi absente la naștere. Odată cu creșterea zonele neosificate devin mai mici, cu apariția oaselor vorniene în special în jurul suturii lamdoide (10). Oasele faciale mai puțin dezvoltate pot fi însoțite de absența sau reducerea sinusurilor (11).

În cazul prezentat au existat anomalii atât la nivelul claviculelor, cât și al oaselor craniene.

Alte modificări raportate la nivelul craniului, mai puțin frecvente, sunt reprezentate de reducerea sau absența oaselor nazale, hipoplazia maxilarului, întârzierea unirii simfizei mandibulare, bază craniană mică cu reducerea diametrului sagital și foramen magnum larg (3). Palatul în mod obișnuit este mai arcuit și în unele cazuri este dehiscent. Un alt semn frecvent întâlnit este hipertelorismul, însoțit de micrognație și/sau

retroгнаție. Dentiția este neregulată (7). Prima dentiție apare tardiv, fiind incompletă și persistentă până la vârsta adultă. Dentiția definitivă este anormală în erupție și dezvoltare, implantarea dentară fiind anarhică, cu dinți supranumerari, demineralizați, mici, implantați haotic, malformați și cu multiple carii (12). La pacienta noastră diagnosticată cu displazie cleidocraniană s-a observat o întârziere în apariția dentiției definitive și carii numeroase la nivelul dinților deciduali.

O scolioză severă sau alte modificări ale coloanei vertebrale pot fi prezente. Se pot asocia malformații congenitale sacro-coccigiene (6). Spina bifida se observă la nivel cervical și toracic superior, în timp ce corpurile vertebrale își mențin aspectul infantil cu ambele platouri convexe. Tulburări în osificarea oaselor ischiopubiene și iliace pot fi înregistrate (13). Anomalii ale oaselor bazinului au fost remarcate la explorările imagistice la pacienta evaluată.

Nici un aspect clinic nu este constant. Pseudoartroza izolată a claviculei nu stabilește diagnosticul, fiind necesară examinarea întregului schelet chiar și în formele incomplete de boală (4).

Talia este redusă, fără a fi vorba de un nanism adevărat; pacienta noastră diagnosticată cu displazie cleidocraniană avea hipotrofie staturponderală.

Surditatea este frecventă, datorată în principal anomaliilor structurale ale oaselor urechii interne, asociate cu o scleroză avansată a regiunilor masoide și petroase ale osului temporal (4).

Examenul radiologic evidențiază fontanela anterioară larg deschisă și oasele craniului cu suturi incomplete (13).

În ansamblu, prognosticul bolii este favorabil; excepțional fragmentele claviculare pot produce compresiuni nervoase, situație în care este indicată intervenția chirurgicală (14).

Intelectul acestor bolnavi nu este afectat. Ei acuză o diminuare a forței musculare la nivelul membrelor superioare; prezența unei coxa vara poate determina dureri și tulburări de mers. Deformările toracice pot produce unele dificultăți respiratorii pentru care se recomandă kinetoterapie permanentă și adecvată fiecărui caz în parte.

La vârsta adultă pacienții de sex feminin cu displazie cleidocraniană pun problema unei distocii mecanice de bazin ce necesită terapie obstetricală.

Modificările scheletice impun formularea diagnosticului diferențial cu rahitismul carențial comun și cu hipofosfatazemia congenitală de tip infantil, care pot fi excluse prin valorile normale ale echilibrului fosfocalcic, a fosfatazei alcaline, precum și prin obiectivarea vitamino-D rezistenței patologiei osoase.

CONCLUZII

Displazia cleidocraniană este o osteocondrodisplazie care poate afecta ambele sexe. Semnele clinice care ridică suspiciunea de displazie cleidocraniană sunt anomaliile osoase prezente la nivelul craniului, claviculelor și pelvisului, deficitul statural și anomaliile dentare, toate fiind prezente în cazul prezentat. Prognosticul displaziei cleidocraniene este favorabil, deoarece tulburările de creștere sunt moderate, iar anomaliile claviculare nu sunt invalidante.

BIBLIOGRAFIE

- Hemalatha R., Balasubramaniam M.R.** – Cleidocranial dysplasia: a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2008; 26:40-43.
- Tang S., Xu Q., Xu X. et al.** – A novel RUNX2 missense mutation predicted to disrupt DNA binding causes cleidocranial dysplasia in a large Chinese family with hyperplastic nails. *BMC Med Genet.* 2007; 8:82-87.
- Tanaka J.L., Ono E., Filho M.H. et al.** – Cleidocranial dysplasia: importance of radiographic images in diagnosis of this condition. *J Oral Sci.* 2006; 48:161-166.
- Mata Zubillaga D., Lapena Lopez de Armentia S.** – Cleidocranial dysostosis. A review of 11 cases in five generations. *An Pediatr (Barc).* 2008 Aug; 69(2):162-6.
- Stewart P.A., Wallerstein R., Moran E., Lee M.J.** – Early prenatal ultrasound diagnosis of cleidocranial dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Feb; 15(2):154-6.
- De Nguyen T., Turcotte J.Y.** – Cleidocranial dysplasia: review of literature and presentation of a case. *Journal Canadian Dental Association.* 1994; 60(12): 1073-8.
- Carels C.** – Genetics and the dento-facial complex. *Orthod Fr.* 2006 Mar; 77(1):79-84. French.
- Mohan R.P.S., Suma G.N., Vashishth S., Goel S.** – Cleidocranial dysplasia: clinicoradiological illustration of rare case. *Journal of Oral Science.* 2010; 52(1):161-166.
- Mundolos S.** – Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. *J Med Genet.* 1999; 36:177-182.
- Jensen B.L., Kreiborg S.** – Craniofacial abnormalities in 52 school-age and adult patients with cleidocranial dysostosis. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology.* 1993 Apr-Jun; 13(2): 98-108.
- Baumert U., Golan I., Driemel O., Reichert T.E., Reicheneder C., Muessig D., Rose E.** – Cleidocranial dysplasia. Description and analysis of a patient cohort. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2006 Nov; 10(6):385-93.
- Angle A.D., Rebellato J.** – Dental team management for a patient with cleidocranial dysostosis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2005 Jul; 128(1):110-7.
- Golan I., Baumert U., Held P., Fenerbach S., Muessig D.** – Radiological findings and molecular genetic confirmation of cleidocranial dysplasia. *Clin Radiol.* 2002 Jun; 57(6):525-9.
- Quinn P.D., Lewis J., Levin L.M.** – Surgical management of a patient with cleidocranial dysplasia: a case report. *Special Care in Dentistry.* 1992 May-Jun; 12(3): 131-3.