

Estudio clínico y molecular en una familia con displasia cleidocraneal

Clinical and molecular study in a family with cleidocranial dysplasia

Dr. Michele Callea,^a Dra. Fabiana Fattori,^b Dr. Enrico S. Bertini,^b Prof. Izzet Yavuz,^c Dr. Emanuele Bellacchio,^d Prof. Andrea Avendaño,^e Lic. Dianora Araque,^e Prof. María A. Lacruz-Rengel,^f Prof. Gloria Da Silva,^e y Prof. Francisco Cammarata-Scalisi^g

RESUMEN

La displasia cleidocraneal es una displasia ósea infrecuente con patrón de herencia autosómico dominante, que se caracteriza por presentar talla baja, fontanelas amplias, hipoplasia mediofacial, ausencia o hipoplasia de clavículas y alteraciones orodentales. Es producida por mutaciones en el gen *RUNX2* localizado en 6p21.1. Se presentan dos adolescentes masculinos (primos hermanos) con displasia cleidocraneal, los cuales mostraron mutación heterocigota, cambio de sentido (c.674G>A, p.R225Q) en el gen *RUNX2*, caracterizados por presentar fenotipo grave, como ausencia de clavículas, pero con variación en el retardo en el cierre de fontanelas, alteraciones dentales (anomalías en forma y número) y escoliosis, por lo que se demuestra la variación intrafamiliar en estos pacientes con el mismo genotipo.

Palabras clave: *displasia cleidocraneal, RUNX2, c.674G>A, p.R225Q.*

ABSTRACT

Cleidocranial dysplasia is an uncommon bone dysplasia with an autosomal dominant inheritance pattern characterized by short stature, large fontanelas, midface hypoplasia, absence or hypoplasia of clavicles and orodental alterations. This is

produced by mutations in the *RUNX2* gene located at 6p21.1. We report two male adolescents (cousins), with cleidocranial dysplasia who presented a heterozygous missense mutation (c.674G>A, p.R225Q) in the *RUNX2* gene, characterized by severe phenotype, such as absent clavicles, but with variation in the delayed fontanel closure, dental abnormalities (anomalies in shape and number) and scoliosis, thus demonstrating intrafamilial variation in these patients with the same genotype.

Key words: *cleidocranial dysplasia, RUNX2, c.674G>A, p.R225Q.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e440>

Cómo citar: Callea M, Fattori F, Bertini ES, et al. Estudio clínico y molecular en una familia con displasia cleidocraneal. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(6):e440-e444.

- Unit of Dentistry, Bambino Gesù Children's Hospital – IRCCS, Rome, Italy.
- Unit for Neuromuscular and Neurodegenerative Disorders, Laboratory of Molecular Medicine, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy.
- Dicle University, Faculty of Dentistry, Department of Pediatric Dentistry, Diyarbakır, Turkey.
- Research Laboratories, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy.
- Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.
- Servicio de Neuropediatría, Departamento de Puericultura y Pediatría, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Correspondencia:

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi:
francocammarata19@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-2-2017.

Aceptado: 16-6-2017

INTRODUCCIÓN

La displasia cleidocraneal (DCC, OMIM #119600) es una displasia ósea infrecuente con patrón de herencia autosómico dominante, caracterizada por la presencia de huesos wormianos, macrocefalia, prominencia frontal, surco metópico, retardo del cierre de suturas craneales, fontanelas grandes, hipertelorismo, puente nasal plano, hipoplasia mediofacial, paladar ojival o hendido, micrognatia, ausencia o hipoplasia de clavículas, sínfisis del pubis amplia, talla baja y alteraciones orodentales.^{1,2} Entre las manifestaciones dentales más relevantes, se incluyen ausencia o retardo de la erupción de los dientes primarios/permanentes, así como alteración en la forma y número. La mayoría de los dientes supernumerarios fallan en la erupción debido a la falta de espacio y al fracaso de la resorción ósea; además, presentan forma anormal por el impacto y apiñamiento.² La incidencia estimada se ha documentado en 1 en 10 000 000 de recién nacidos vivos.³

La penetrancia es completa y la expresividad clínica intra- e interfamiliar es variable en individuos con el mismo genotipo.^{4,5} El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y radiológicos. Hasta la fecha, las mutaciones en el gen del factor de transcripción relacionado con Runt2 (*RUNX2*, OMIM #600211) son la

única causa conocida de la DCC, el cual actúa como un regulador esencial en la diferenciación osteoblástica y maduración condrocítica. Las mutaciones heterocigotas puntuales en este gen se encuentran en 70% de los casos y las deleciones grandes/contiguas, en 13%.^{1,2,6}

El objetivo es presentar los hallazgos clínicos y radiológicos en dos adolescentes primos hermanos de una familia venezolana con mutación cambio de sentido (c.674G>A, p.R225Q) en el gen *RUNX2*, con fenotipo grave, pero con variación intrafamiliar.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Adolescente masculino de 15 años de edad, producto de segunda gesta (III:2) de padres no consanguíneos. La hermana mayor y su hermano menor eran sanos; sin embargo, su madre (II:1) presentaba fenotipo similar al propósito (Figura 1). Fue referido a la Unidad de Genética Médica por el Servicio de Dermatología a la edad de 9 años por presentar dermatitis atópica, talla baja, dismorfia facial y agenesia de clavículas.

Parto a las 38 semanas por cesárea segmentaria por desproporción cefalopélvica, sin complicaciones perinatales. El test de Apgar fue de 8/9 puntos en el primer y quinto minuto, respectivamente. El peso al nacer fue de 3360 g (P 25-50) puntaje z 0,4 y la talla de 48 cm (P 10-25) puntaje z -1,7.

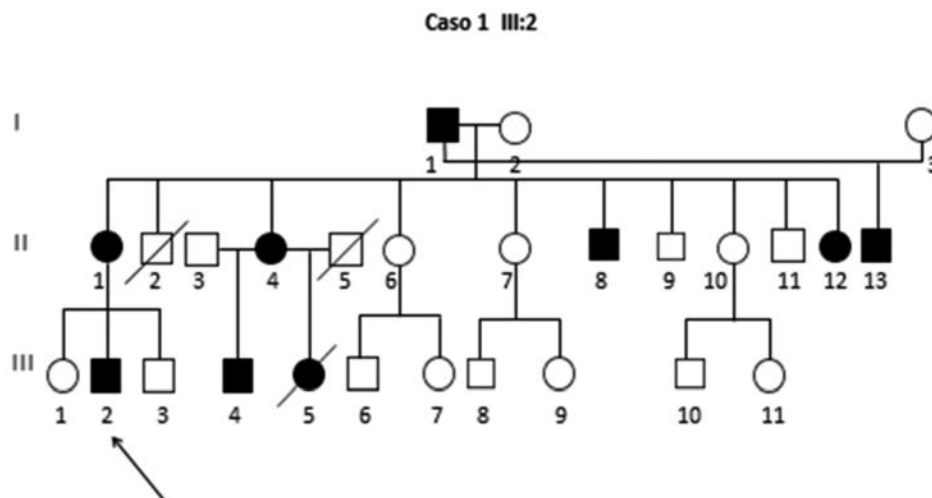
Presentó retardo del desarrollo psicomotor caracterizado por control cefálico al cuarto mes, sedestación a los ocho meses, locomoción y primeras palabras a los 18 meses.

En el examen físico y radiológico, se evidenció macrocefalia, prominencia frontal, hipertelorismo, hipoplasia mediofacial, ausencia de clavículas (Figura 2.A) y talla baja de 152 cm (P <3) puntaje z -3,8. La evaluación por Odontología Pediátrica y la realización de la ortopantomografía se describe en la Figura 3. Basados en estos hallazgos, se indicó el estudio molecular para mutaciones del gen *RUNX2*, el cual se realizó por secuenciación directa (métodos estándar), que demostró una mutación heterocigota cambio de sentido (c.674G>A; p.R225Q). Se mantiene en seguimiento de la evolución fenotípica con evolución favorable por los Servicios de Dermatología, Ortopedia y Traumatología, Odontología Pediátrica y Genética Médica.

Caso 2

Adolescente masculino de 13 años de edad, producto de primera gesta (III:4), de padres no consanguíneos. Era hijo único de la unión de sus padres y primo hermano materno de otro caso (III:2). La madre (II:4) presentaba fenotipo similar a su hijo, al igual que su media hermana materna (III:5), fallecida por leucemia mieloide aguda a los 3 años de edad (Figura 1). Fue referido a la Unidad de Genética Médica por el Servicio de

FIGURA 1. Genealogía de una familia con displasia cleidocraneal, que demuestra el patrón de herencia autosómico dominante. La flecha señala a un paciente masculino afectado, que corresponde al caso 1



Crecimiento y Nutrición a la edad de 7 años por presentar talla baja, dismorfia facial y agenesia de clavículas.

Parto a las 39 semanas por cesárea segmentaria por desproporción cefalopélvica sin complicaciones perinatales. El test de Apgar fue de 7/9 puntos en el primer y quinto minuto, respectivamente. El peso al nacer fue de 3500 g (P 50-75) puntaje z 0,7 y la talla de 48 cm (P 10-25) puntaje z -1,7.

Presentó retardo del desarrollo psicomotor caracterizado por control cefálico al cuarto mes, sedestación a los doce meses, locomoción a los 18 meses y primeras palabras a los 24 meses.

En el examen físico y radiológico, se evidenció macrocefalia, prominencia frontal, hipertelorismo, hipoplasia mediofacial y ausencia de clavículas (*Figura 2. B y C*) y talla baja de

131 cm (P <3) puntaje z -4,5. Las alteraciones orodentales fueron retardo en la erupción, dientes supernumerarios y anomalías en la forma de los dientes. Adicionalmente, presentó escoliosis dorso-lumbar. Se indicó el estudio molecular, que confirmó la misma mutación encontrada en III:2. Se mantiene en seguimiento de la evolución fenotípica por el Servicio de Ortopedia y Traumatología por dolor moderado en la región lumbar, además de Odontología Pediátrica y Genética Médica.

DISCUSIÓN

Las mutaciones en el gen *RUNX2* fueron identificadas como causa de la DCC en 1995. Este gen está compuesto por ocho exones y está localizado en 6p21.1. Los ratones heterocigotos con *RUNX2* mutado muestran algunas de las

FIGURA 2. Paciente 1 (A): se evidencia región frontal amplia y aproximación en línea media de ambos hombros. Paciente 2 (B): con características clínicas similares; y (C): Radiografía anteroposterior que muestra abombamiento frontal y agenesia de clavículas

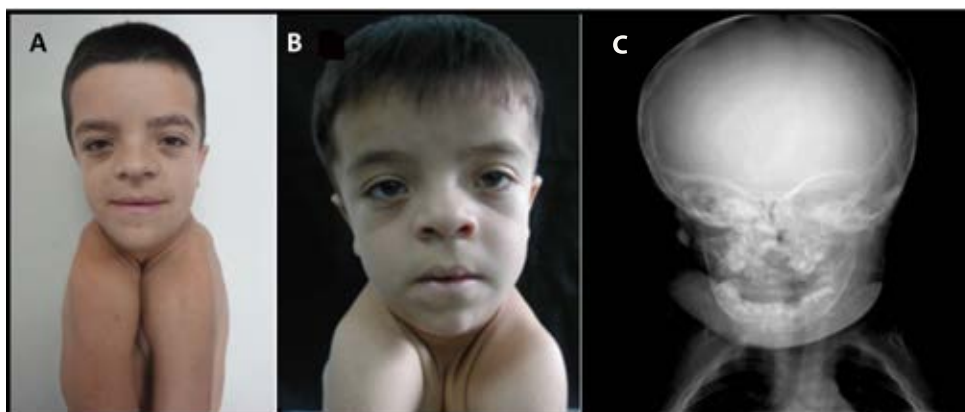


FIGURA 3. Ortopantomografía que muestra múltiples dientes supernumerarios impactados



características encontradas en la DCC humana, que incluyen las fontanelas amplias y las clavículas hipoplásicas, pero no las alteraciones dentales.^{7,8} La mayoría de las mutaciones descritas son de tipo cambio de sentido localizado en el dominio RUNT conservado. Además, las mutaciones sin sentido, cambio del marco de lectura y de corte y empalme se detectan en más de 65% de los pacientes con DCC. Por su parte, las deleciones submicroscópicas y reordenamientos cromosómicos pueden ocurrir en menor proporción.⁸

La mutación c.674G>A (p.R225Q) en el gen *RUNX2* fue descrita por primera vez por Quack et al. en 1999 en tres pacientes y por Zhou et al. en el mismo año en un paciente. Estos presentaron retardo en el cierre de las fontanelas, clavículas hipoplásicas, con o sin alteraciones dentales. Adicionalmente, se ha documentado esta mutación en pacientes que mostraron un fenotipo de moderado a grave con variación en la talla.^{1,7-10} Esta mutación cambio de sentido en posición 674 se ubica en el exón 3 del gen *RUNX2* y causa una sustitución del aminoácido arginina por glutamina en posición 225, el cual se encuentra localizado en el extremo C-terminal del ya comentado dominio RUNT. La sustitución de este aminoácido suprime la carga positiva de los residuos en esta posición y puede afectar la estabilidad de la estructura e interacción con otras proteínas.⁷ Esta mutación ha sido asociada con leucemia mieloide aguda,¹¹ leucemia linfocítica aguda,¹² y es por ello por lo que surgió la hipótesis de una posible asociación de esta mutación con la aparición de malignidades a nivel sanguíneo.¹³

La sustitución por glutamina en posición 225 predice el deterioro de unión del ácido desoxirribonucleico (ADN) al *RUNX2*. Por lo tanto, esta mutación interfiere con la localización nuclear y elimina la unión con el ADN. Es por ello por lo que puede causar un fenotipo grave en la DCC,¹¹ como en los casos presentados. La alta frecuencia de mutaciones que afectan a R225 identifica a este codón como propenso a mutación.¹⁴

Aunque la penetrancia fue de 100% en estos casos, la variación intrafamiliar en la expresividad estuvo presente en el retardo del cierre de las fontanelas, puente nasal plano y la presencia de escoliosis en el caso 2 (Tabla 1), el cual no fue encontrado en el otro paciente. La escoliosis puede ser resultado de la aberración patológica de la fase cartilaginosa en la alteración del desarrollo embriológico.¹⁵ Ambos pacientes mostraron ausencia de clavículas bilateral, también la madre del caso 2, cuyo estudio molecular arrojó la presencia de la misma mutación, lo que fue inusual debido a que la ausencia completa de las clavículas es infrecuente y, por lo general, se limita al extremo acromial.¹¹ Las alteraciones dentales fueron igualmente graves y mostraron amplia variación de formación de dientes supernumerarios.¹⁰

Cualquier caso de DCC corresponde a un caso único que requiere un plan de evaluación y tratamiento individualizado. Se necesitan más estudios clínicos y genéticos para aclarar la correlación fenotipo-genotipo en esta displasia ósea y para identificar otros factores que podrían influir en las características clínicas de esta entidad. Este estudio también ha demostrado una variación fenotípica intrafamiliar, lo que sugiere que otros factores genéticos y/o ambientales pueden influir. Además, se debe brindar un oportuno asesoramiento genético familiar que oriente el riesgo de recurrencia de 50% en los descendientes de un individuo afectado con DCC. Aunque estos corresponden a un caso familiar, además de la presencia de mutación nueva en una familia puede presentarse el mosaicismo germinal y deben ser considerados en una entidad con patrón de herencia autosómico dominante al momento de emitir el asesoramiento genético familiar. ■

REFERENCIAS

1. Bufalino A, Paranaíba LM, Gouvêa AF, et al. Cleidocranial dysplasia: oral features and genetic analysis of 11 patients. *Oral Dis* 2012;18(2):184-90.
2. Callea M, Fattori F, Yavuz I, et al. A new phenotypic variant

TABLA 1. Hallazgos clínicos en los pacientes estudiados

Hallazgos	Paciente 1	Paciente 2
Talla baja	+ (P <3)	+ (P <3)
Macrocefalia	+	+
Prominencia frontal	+	+
Retardo en el cierre de fontanelas	-	+
Hipoplasia mediofacial	+	+
Hipertelorismo	+	+
Puente nasal plano	-	+
Retardo en la erupción dentaria	+	+
Malposición dentaria	+	+
Hipoplasia mandibular	+	+
Agenesia de clavículas	+	+
Escoliosis	-	+
Coxa vara congénita	-	-

+ Presente. - No presente.

- in cleidocranial dysplasia (CCD) associated with mutation c.391C>T of the *RUNX2* gene. *BMJ Case Rep* 2012;2012.
- Patil PP, Barpande SR, Bhavthankar JD, et al. Cleidocranial dysplasia: A clinico-radiographic spectrum with differential diagnosis. *J Orthop Case Rep* 2015;5(2):21-4.
 - Cafiero P, Cano A. Displasia cleidocraneal. *Arch Argent Pediatr* 2006;104(1):50-3.
 - Dinçsoy Bir F, Dinçkan N, Güven Y, et al. Cleidocranial dysplasia: Clinical, endocrinologic and molecular findings in 15 patients from 11 families. *Eur J Med Genet* 2017;60(3):163-8.
 - Callea M, Bellacchio E, Di Stazio M, et al. A case of cleidocranial dysplasia with peculiar dental features: pathogenetic role of the *RUNX2* mutation and long term follow-up. *Oral Health Dent Manag* 2014;13(2):548-51.
 - Lin WD, Lin SP, Wang CH, et al. *RUNX2* mutations in Taiwanese patients with cleidocranial dysplasia. *Genet Mol Biol* 2011;34(2):201-4.
 - Napierala D, García-Rojas X, Sam K, et al. Mutations and promoter SNPs in *RUNX2*, a transcriptional regulator of bone formation. *Mol Genet Metab* 2005;86(1-2):257-68.
 - Suda N, Hattori M, Kosaki K, et al. Correlation between genotype and supernumerary tooth formation in cleidocranial dysplasia. *Orthod Craniofac Res* 2010; 13(4):197-202.
 - Wu LZ, Su WQ, Liu YF, et al. Role of the *RUNX2* p.R225Q mutation in cleidocranial dysplasia: a rare presentation and an analysis of the *RUNX2* protein structure. *Genet Mol Res* 2014;13(1):1187-94.
 - Callea M, Bellacchio E, Fattori F, et al. Acute myeloid leukemia in a 3 years old child with cleidocranial dysplasia. *Leuk Lymphoma* 2016;57(9):2189-91.
 - Callea M, Fattori F, Bertini ES, et al. Blood malignancies presenting with mutations at equivalent residues in *RUNX1-2* suggest a common leukemogenic pathway. *Leuk Lymphoma* 2017;58(8):2002-4.
 - Gardham A, Forsythe E, Goulden N. One in 10 million: a case of cleidocranial dysplasia and acute lymphoblastic leukaemia--more than just a coincidence? *Clin Dysmorphol* 2012;21(3):170-1.
 - Quack I, Vonderstrass B, Stock M, et al. Mutation analysis of core binding factor A1 in patients with cleidocranial dysplasia. *Am J Hum Genet* 1999;65(5):1268-78.
 - Al Kaissi A, Ben Chehida F, Kenis V, et al. Broad spectrum of skeletal malformation complex in patients with cleidocranial dysplasia syndrome: radiographic and tomographic study. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2013;6:45-55.