

DISPLASIA CLEIDOCRANEAL: UN RETO DIAGNÓSTICO DESDE EL NACIMIENTO

Elvira Alejandra López C. (1) , Isabel Fernández G. (2) ,
Yolanda Sánchez (3) , Aliria Carpio R. (4) 

Recibido: 30/09/2025
Aceptado: 15/11/2025

RESUMEN

La displasia cleidocraneal es un trastorno esquelético congénito infrecuente, de herencia autosómica dominante, asociado a mutaciones en el gen RUNX2, esencial para la diferenciación osteoblástica. Se caracteriza por hipoplasia o ausencia de clavículas, fontanelas amplias y anomalías de la osificación intramembranosa. Se presenta el caso de una recién nacida con dificultad respiratoria neonatal y hallazgos al examen físico de hipoplasia de huesos craneales y clavículas. Ante la sospecha clínica frente a los hallazgos fenotípicos y radiológicos, se realizó secuenciación del exoma completo que confirmó una variante patogénica en RUNX2.

El diagnóstico precoz en el periodo neonatal es crucial para implementar un plan interdisciplinario que incluye protección craneal y seguimiento ortopédico, odontológico y audiológico. La confirmación molecular no solo respalda el manejo clínico, sino que es pilar para el asesoramiento genético familiar, optimizando la calidad de vida mediante una intervención integral y preventiva.

Arch Venez Puer Ped 2025; 88 (1): 107 - 110

Palabras clave: Displasia cleidocraneal; RUNX2; secuenciación, exoma, clavículas hipoplásicas; osteodisplasia.

Cleidocranial dysplasia: A diagnostic challenge from birth

SUMMARY

Cleidocranial dysplasia (CCD) is a rare autosomal dominant skeletal disorder caused by pathogenic variants in RUNX2, a master regulator of osteoblast differentiation. CCD manifests with hypoplastic or absent clavicles, wide fontanelles, and defects of intramembranous ossification. We report a newborn female with neonatal respiratory distress and physical findings of hypoplastic cranial bones and clavicles. Given the clinical suspicion, whole-exome sequencing (WES) identified a pathogenic RUNX2 variant, confirming the diagnosis. Early neonatal identification enables multidisciplinary management (including cranial protection, orthopedic and dental follow-up, and audiology surveillance) and provides a foundation for family genetic counseling. Molecular confirmation informs clinical decisions and improves anticipatory care, with significant implications for long-term outcomes and quality of life for affected individuals.

Arch Venez Puer Ped 2025; 88 (1): 107 - 110

Keywords: Cleidocranial dysplasia; RUNX2; exome sequencing; hypoplastic clavicles; osteodysplasia.

INTRODUCCIÓN

La displasia cleidocraneal (DCC) es un trastorno esquelético congénito, de herencia autosómica dominante, caracterizado por una alteración en la osificación intramembranosa y endocondral. Clínicamente, se identifica por la hipoplasia o

aplasia clavicular, que confiere hiper movilidad escapular patológica hacia la línea media, cierre tardío fontanelas, suturas craneales abiertas y múltiples anomalías dentales (1,2).

Desde la perspectiva molecular, la DCC es una enfermedad genética, consecuencia de una haploinsuficiencia en el gen RUNX2 (21q22.12), el cual codifica un factor de transcripción esencial para la diferenciación de las células mesenquimales en osteoblastos. La correlación genotipo-fenotipo determina que la naturaleza y ubicación de la variante patogénica influye directamente en la severidad del compromiso esquelético (3). Recientemente, el espectro etiológico se ha expandido tras la identificación de variantes de pérdida de función en el gen CBFB, que actúa como cofactor del complejo RUNX (4). La prevalencia estimada es de 1 a 9 casos por cada millón de habitantes, lo cual clasifica la DCC dentro de las enfermedades raras, con casos descritos asociados a mutaciones de novo (5). El diagnóstico definitivo requiere de la integración sinérgica entre la sospecha clínica, la evaluación radiológica exhaustiva y la confirmación a través de estudios genéticos (1,2). El abordaje terapéutico exige un manejo multidisciplinario e interdisciplinario precoz. La intervención coordinada de obstetras, neonatólogos, genetistas, neuropediatras, ortopedistas, odontólogos, cirujanos maxilofaciales,

1. Residente de 2do año. Residencia de Postgrado en Pediatría. Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas. ORCID 0000-0002-7374-6781; draalejandralopezc@gmail.com
2. Pediatra genetista. Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas. Telf.: 0414-2362123 (ORCID 0000-0003-4268-2639) (Correo: isabelgenetica@gmail.com)
3. Pediatra neonatólogo. Servicio de Neonatología del Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas. Telf.: 0412-2143573 (ORCID 0000-0002-9428-1872) (Correo: neobaby1968@gmail.com)
4. Pediatra neurólogo. Servicio de Neuropediatría del Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas. Telf.: 0414 3186877. (ORCID 0000-0002-8115-0531) (Correo: Aliria.carpior@gmail.com)

Autor Corresponsal:

Dra. Elvira Alejandra López Cárdenas.

Telf.: +584241546727. Correo: Draalejandralopezc@gmail.com

otorrinolaringólogos y nutrólogos es determinante para optimizar el pronóstico funcional del paciente (5).

CASO CLÍNICO

Se trata de recién nacida producto de madre de 30 años de edad, IIG IC, BRh+. Embarazo simple, controlado, de 37.3 semanas por fecha de última regla. Niega diabetes e hipertensión arterial. Complicado con infección vaginal tratada con óvulos de isoconazol en el primer trimestre. Poli-hidramnios e infección respiratoria superior en el tercer trimestre. Obtenida mediante cesárea segmentaria con anestesia peridural, por ruptura prematura de membrabas de 5 horas de evolución, posición podálica, circular única de cordón reductible, líquido amniótico claro con grumos. Respiró y lloró espontáneamente al nacer con APGAR de 7 y 8 puntos al 1er y 5to minuto. A los 5 minutos de vida presenta distrés respiratorio moderado dado por: retracción intercostal, subcostal, aleteo nasal y quejido audible sin estetoscopio. (Silverman-Andersen 4 puntos). A las 4 horas de vida requirió ventilación mecánica invasiva y administración de surfactante pulmonar 200 mg/kg, más antibioticoterapia por vía endovenosa (Ampicilina/Cefotaxime a dosis meníngeas), a través de acceso venoso umbilical.

Antecedentes familiares: un hermano por línea paterna con hipotiroidismo congénito. Resto de familiares aparentemente sanos.

Examen físico de ingreso: Antropometría: PAN: 2670 gr (P5-10) TAN: 48 cm (P10-25) CC: 32,5 cm (P 3-10) CT: 28,5 cm CA: 29 cm.

Signos Vitales: FC: 153 lpm FR: 54 rpm PA:85/65 mmHg (PAS Percentil >95 y PAD Percentiles 50-90) Sat 02:95 % aire ambiente. T: 36,2 °C

GENERAL: recién nacida en regulares condiciones generales, estable, palidez acentuada de piel y mucosas. CABEZA: Normocéfalo, fontanela anterior amplia, de aproximadamente 8 x 12 cm, que se comunica con fontanela posterior, así mismo, amplia por diastasis de la sutura sagital. OJOS: sin opacidades. ORL: paladar indemne, pabellones auriculares bien implantados. CUELLO: móvil, sin lesiones. TÓRAX: simétrico, Silverman 4 puntos, dado por retracción intercostal, subcostal, aleteo nasal y quejido audible sin estetoscopio, ruidos respiratorios presentes en ambos hemitórax, no se auscultan agregados. CARDIOVASCULAR: ruidos cardiacos rítmicos y regulares, sin soplos. Pulsos periféricos presentes. ABDOMEN: globoso, ruidos hidroaéreos audibles, sin visceromegalias. GENITALES EXTERNOS: femeninos, de configuración normal. EXTREMIDADES: simétricas, móviles, sin lesiones. NEUROLÓGICO: apertura ocu-



Figura 1. Radiografía de tórax que evidencia hipoplasia del núcleo de osificación en ambas clavículas, hallazgo compatible con displasia cleidocraneal

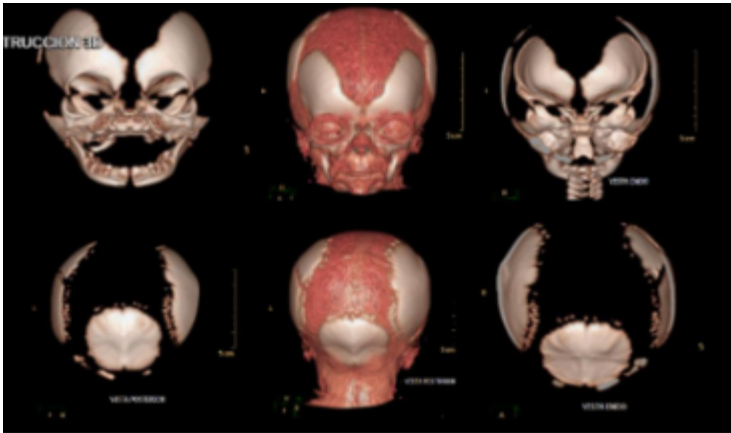


Figura 2. TAC de cráneo con reconstrucción tridimensional de cráneo que evidencia marcada ausencia de osificación de los huesos craneales, aumento de la amplitud de las suturas y fontanelas, así como falta de fusión de la sutura metópica.

RESULTADO POSITIVO

Se ha detectado una variante patogénica en el gen RUNX2 en heterocigosis.

Gen	Variante	Cigosidad	Clasificación	Patología
RUNX2	NM_0010246630.4: c.568C>T p.(Arg190Trp)	Heterocigosis	Patogénica	Displasia Cleidocraneal

Figura 3. Resultado del estudio genético

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de patologías caracterizadas por fontanelas amplias.

Patología	Hallazgos clínicos distintivos	Hallazgos radiológicos
Displasia cleidocraneal	Hipermovilidad de hombros, braquicefalia.	Aplasia/hipoplasia clavicular, huesos wormianos.
Hipotiroidismo congénito	Ictericia prolongada, macroglosia, estreñimiento.	Retraso en la edad ósea (epífisis femorales).
Osteogénesis imperfecta	Escleras azules, fragilidad ósea, fracturas.	Huesos largos incurvados, fracturas intrauterinas.
Picnodisostosis	Talla baja, osteosclerosis, fragilidad ósea.	Aumento de la densidad ósea (huesos de mármol).
Síndrome de Apert	Craneosinostosis, sindactilia compleja.	Fusión prematura de suturas (contrario a DCC).

lar espontánea, reflejos del recién nacido presentes.

Se realiza ultrasonido cerebral y abdominal con resultados normales. La radiografía de tórax mostró hipoplasia del núcleo de osificación de ambas clavículas y huesos de la pelvis (figura 1).

Se extubó satisfactoriamente y se inició ventilación no invasiva en modo presión controlada con mascarilla nasal. A partir del cuarto día de hospitalización se mantiene en aire ambiente y se omite antibioticoterapia por descartarse proceso infeccioso (ILK-6: 85,1 pg/ml, cultivos negativos). Adicionalmente, los resultados de TSH neonatal (7,009 uUI/ml) se encontraban normales. En interconsulta con neuropediatría se describe: pabellón auricular bien implantado, puente nasal amplio, distancias cantales internas 2,5 cms, hipertelorismo, mandíbula pequeña, labio superior delgado, surco nasolabial plano, inclinación, hacia arriba del ángulo externo de los ojos, y nariz antevertida. TAC de cráneo: escasa osificación de los huesos del cráneo, con importante aumento del espacio entre los mismos, con una fontanela anterior y posterior sumamente amplias. (figura 2)

En vista del fenotipo descrito, hipoplasia de clavículas y reporte de desarrollo incompleto de los huesos del cráneo se plantea el diagnóstico de displasia cleidocraneal a descartar. Es evaluada por genetista, quien solicita EXOMA TRÍO (estudio de exoma completo de paciente y ambos padres) resultando: variante patogénica en el gen RUNX2 en heterocigosis que podría tener relación con la patología autosómica dominante de novo. (figura 3).

Posterior al diagnóstico se realiza asesoramiento genético a los padres.

DISCUSIÓN

La detección neonatal de DCC representa un desafío diagnóstico, ya que sus manifestaciones clásicas suelen hacerse más evidentes durante la infancia tardía con la erupción dentaria anómala. Sin embargo, el presente caso subraya la importancia del fenotipo clínico precoz; coincidiendo con re-

portes recientes de diagnóstico neonatal, como los presentados por Zhao y col. y Thaweesapphithak y col (2,3). La tríada de fontanelas amplias, diástasis de suturas y alteraciones de clavículas permite una sospecha orientada desde las primeras horas de vida (1-3).

La confirmación de una variante patogénica en heterocigosis en el gen RUNX2 (Runt-related transcription factor 2) explica la etiopatogenia del cuadro clínico. Este gen, ubicado en el locus 21q22.12, es el regulador de la diferenciación osteoblástica. La haploinsuficiencia de RUNX2 interrumpe la cascada de señalización necesaria para la osificación intramembranosa, lo que produce un cierre fallido de las suturas craneales e hipoplasia o ausencia de clavículas, y huesos de la pelvis, como lo reportado en el caso. El estudio genético es imprescindible para diagnóstico definitivo y asesoramiento familiar. La mayoría de los casos se explican por variantes patogénicas en RUNX2. Aun así, hasta el 30 % de los casos, no presenta mutaciones en este gen, por lo que debe ampliarse el estudio a genes como CBFB, donde se han descrito variantes con fenotipo similar (3,4).

No existe predilección por sexo o etnia; se hereda con patrón autosómico dominante de alta penetrancia y expresividad variable. En mutaciones de novo, los antecedentes familiares pueden no orientar el diagnóstico. Aunque no existe evidencia científica que vincule los imidazoles con mutaciones de línea germinal en RUNX2, es relevante descartar que en este caso clínico se reportó uso materno de isoconazol tóxico durante el primer trimestre.

El examen físico al nacer puede revelar signos sugestivos. La capacidad para aproximar los hombros en la línea media, atribuible a hipoplasia o ausencia clavicular, es un hallazgo característico (1). La presencia de fontanelas amplias y suturas ensanchadas debe despertar la sospecha de un defecto en la osificación craneal (1).

Un aspecto crítico en la evolución de este caso clínico fue el distrés respiratorio inicial que requirió surfactante pulmonar y ventilación mecánica. Aunque el Apgar no sugería depresión neonatal severa, la hipoplasia clavicular y la osifica-

ción incompleta de la caja torácica pueden condicionar una distensibilidad torácica anómala. La falta de soporte en el cinturón escapular compromete la generación de la presión negativa intratorácica necesaria para la expansión alveolar óptima, lo que podría mimetizar o exacerbar un cuadro de dificultad respiratoria transitoria, justificando intervenciones de soporte ventilatorio en fases iniciales, tal como lo ameritó la paciente.

Las radiografías simples de tórax y cráneo constituyen el primer paso en el diagnóstico por imágenes, evidenciando clavículas parcialmente formadas o ausentes y suturas ampliadas (1). Si se dispone de recursos, la tomografía computarizada 3D permite evaluar con mayor detalle la bóveda craneal y la morfología clavicular, lo cual es útil para establecer diagnósticos diferenciales (Tabla 1), así como la planificación ortopédica (2).

Diagnosticar la DCC al nacer permite implementar protección craneal temprana en casos de fontanelas muy amplias, seguimiento ortopédico, ortodóncico y maxilofacial por malformación dentaria como: dientes supernumerarios e impactados, así como realizar cribado de hipoacusia antes del alta (2,5).

La presencia de una mutación de novo en esta paciente permitió un asesoramiento genético inmediato, estableciendo el 50% para la descendencia de la paciente por herencia autosómica dominante. Se recomienda el seguimiento multidisciplinario para la planificación de intervenciones maxilofaciales, asegurando que la protección craneal sea prioridad debido a la vulnerabilidad de la bóveda ósea en los primeros años de vida. El diagnóstico genético preciso brinda información clara sobre pronóstico y opciones terapéuticas, disminuyendo la ansiedad familiar (5). Este enfoque interdisciplinario, iniciado desde el nacimiento, puede reducir complicaciones y mejorar la adherencia terapéutica. Acompañar a la familia con comunicación clara y empática fortalece la confianza y optimiza el cuidado integral (1,2,5).

REFERENCIAS

1. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2025. Entry 168550, Cleidocranial dysplasia; [citado 22 jun 2025]. Disponible en: <http://omim.org/entry/168550>
2. Thaweesapphithak S, Termteerapornpimol K, Wongsirisuwan S, Chantarangsu S, Pornaveetus T. The impact of RUNX2 gene variants on cleidocranial dysplasia phenotype: a systematic review. *J Transl Med.* 2024;22 (1):1099. doi: 10.1186/s12967-024-05904-2.
3. Zhao S, Wang T, Yang H, Huang R. Neonatal familial Cleidocranial dysplasia: A case report. *Am J Case Rep.* 2025;26:e946322. doi: 10.12659/AJCR.946322.
4. Beyltsjens T, Boudin E, Revencu N, Boeckx N, Bertrand M, Schütz L, et al. Heterozygous pathogenic variants involving CBFB cause a new skeletal disorder resembling cleidocranial dysplasia. *J Med Genet.* 2023;60 (5):498–504. doi: 10.1136/jmg-2022-108739.
5. Thaweesapphithak S, Saengsin J, Kamolvisit W, Theerapanon T, Pornaveetus T, Shotelersuk V. Cleidocranial dysplasia and novel RUNX2 variants: dental, craniofacial, and osseous manifestations. *J Appl Oral Sci.* 2022;30:e20220028. doi: 10.1590/1678-7757-2022-0028.