

Κλειδοκρανιακή δυσπλασία

**Π. Ζερβός,
Γ. Ηλιάδης,
Θ. Δημητρίου,
Δ. Παπακωνσταντίνου,
Σ. Καρύδης,
Κ. Καββαδίας**

Ακτινολογικό Εργαστήριο Γ.Ν.Κέρκυρας

Περίληψη: Η κλειδοκρανιακή δυσπλασία είναι μια σπάνια γενικευμένη δυσπλασία του οστικού και οδοντικού ιστού, η οποία κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Στο ακτινολογικό εργαστήριο του νοσοκομείου μας εμφανίστηκε νεαρή γυναίκα ηλικίας 20 ετών προκειμένου να υποβληθεί σε απλή ακτινογραφία θώρακος ρουτίνας. Η ακτινολογική εικόνα παρουσίαζε χαρακτηριστικά ευρήματα σε αμφότερες τις κλείδες, βάσει των οποίων τέθηκε η διάγνωση της κλειδοκρανιακής δυσόστωσης. Συμπερασματικά η απλή ακτινογραφία θώρακος είναι μια απλή και ασφαλής μέθοδος διάγνωσης της κλειδοκρανιακής δυσόστωσης.

Εισαγωγή

Η Κλειδοκρανιακή Δυσπλασία είναι μια γενικευμένη δυσπλασία του οστικού και οδοντικού ιστού, η οποία κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα (κάθε παιδί που γεννιέται, όταν ένας από τους δύο γονείς πάσχει, έχει πιθανότητα 50% να εμφανίσει τη νόσο). Το γονίδιο που ευθύνεται για αυτή τη κληρονομική ανωμαλία είναι το RUNX2 και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6. Μία σποραδική μετάλλαξη του γονιδίου μπορεί επίσης να ενοχοποιηθεί. Δεν υπάρχει προτίμηση φύλου, άνδρες και γυναίκες έχουν την ίδια πιθανότητα να εμφανίσουν την ΚΚΔ.

Η επικράτηση 1/1.000.000 και εμφανίζεται σε όλα τα έθνη.

Χρησιμοποιήθηκε και ο όρος δυσόστωση για αυτή τη πάθηση, αλλά, δεδομένου ότι το γονίδιο RUNX2 έχει σημαντική λειτουργία στη σκελετική μορφοποίηση και στην οστική διατήρηση, επικράτησε ο όρος δυσπλασία.

Σκοπός

Παρουσίαση μιας αρκετά σπάνιας νόσου σε άτομα που έχουν συνήθως φυσιολογική ζωή, με προσδόκιμο επιβίωσης και νοητική ανάπτυξη, που δεν διαφέρει από τον γενικό πληθυσμό.

Υλικό και μέθοδος

Νεαρή γυναίκα 20 ετών προσέρχεται στο ακτινολογικό εργαστήριο για να υποβληθεί σε απλή ακτινογραφία θώρακος ρουτίνας προς έκδοση πιστοποιητικού υγείας. Η ακτινογραφία θώρακος ήταν αρνητική για παθολογικά ευρήματα από το παρέγχυμα και την καρδιά, παρουσίαζε όμως την ιδιαίτερη και χαρακτηριστική ακτινολογική εικόνα σε αμφότερες τις κλείδες, βάσει της οποίας τίθεται η διάγνωση της κλειδοκρανιακής δυσόστωσης (εικ. 1 - Σύγκριση με κ.φ. α/α θώρακος εικ. 2).



Εικόνα 1



Εικόνα 2

Συζήτηση

Πρόκειται για μία αρκετά σπάνια νόσο, με πρώτη αναφορά αυτής να γίνεται στο μακρινό 1766 από τον Morland. Για να δούμε νεότερη αναφορά πρέπει να πε-

ριμένουμε περισσότερο από έναν αιώνα. Πράγματι το 1899 οι Marie and Santon παρουσιάζουν 4 επιπλέον περιπτώσεις (μητέρα-κόρης και πατέρα-γιου) και γίνεται η οριστική συσχέτιση δυσπλασίας των κλειδών και διαταραχές του προσωπικού κρανίου. Σ' αυτούς οφείλεται και η ονομασία της νόσου. Υπάρχουν νεότερες αναφορές, οι περισσότερες περιγράφουν μεμονωμένα περιστατικά με ανασκοπήσεις στη διεθνή βιβλιογραφία, με πιο πρόσφατη την αναφορά του Cooper το 2001, που καταγράφει την ιστορία 90 ατόμων, 56 συγγενείς 1ου και 2ου βαθμού.

Τα περισσότερα περιστατικά αφορούν ηλικίες από 4-40.

Η ΚΚΔ παρουσιάζεται με ατελή ή μη διάπλαση των υμενογενών τμημάτων της κλείδας μαζί με άλλες ανωμαλίες στο κρανίο και στη λεκάνη. Στην ΚΚΔ πάσχουν κυρίως τα οστά που προέρχονται από την υμενογενή οστέωση, όπως κρανίο και κλείδες, χωρίς όμως να εξαιρούνται και τα έγχονδρα οστά.

Παραθέτουμε μία σύντομη αναφορά στην εμβρυολογία της κλείδας, όπου εμφανίζονται και οι κυριότερες και συχνότερες αλλοιώσεις. Η κλείδα έχει σχήμα s και διαπλάθεται με υμενογενή οστέωση, που αρχίζει την 6η ενδομήτρια εβδομάδα. Τα άκρα της, στερνικό και ακρωμιακό, προσχηματίζονται ως χόνδροι, αλλά οι πυρήνες οστέωσης στο στερνικό άκρο εμφανίζονται περί τον 16ό-20ό χρόνο της ζωής. Συνοστεώνεται με την υπόλοιπη κλείδα μεταξύ 21ου και 24ου χρόνου (εικ. 3). Η έλλειψη ενός ή περισσοτέρων από τα τρία ξεχωριστά κέντρα οστεοποίησης προκαλεί την υποπλασία ή αγενεσία της κλείδας.



Εικόνα 3

Η διάγνωση τίθεται με βάση τα κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα.

Από την επισκόπηση του πάσχοντος μπορεί να προκύψει :μεγάλο κεφάλι, δυσανάλογα μικρά οστά κρανίου, στενός θώρακας, κρεμαστοί ώμοι (εικ. 4), ώμοι που πλησιάζουν στη μέση γραμμή (εικ. 5) νανισμός, ελλειπής ή ελαττωματική οδοντοφυΐα, ανωμαλίες άκρων, όπως βραχυδακτυλία, κοντός και φαρδύς αντιχειρας.

Τα άτομα αυτά, παρουσιάζουν με κάποια σχετική συχνότητα, υποτροπιάζουσες ωτίτιδες υποτροπιάζουσες φλεγμονές των ιγμορείων άντρων και επιπλοκές του ανώτερου αναπνευστικού, pes planus (πλατυποδία), genu valgum (βλαισοποδία) και σκολίωση. Σε παιδιά κάτω των 5 ετών μπορεί να παρατηρηθεί μία ήπια βαθμού αργή κινητικότητα, που οφείλεται στα ορθοπαιδικά προβλήματα, και αύξηση της συχνότητας των καισαρικών τομών, λόγω των αλλοιώσεων στα οστά της λεκάνης.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος εμβρύου στην 14η εβδομάδα κύησης, στα χέρια έμπειρου εξεταστή, μπορεί να αναδείξει κλείδες μικρότερες (<5th centile), ελλειείς ή δυσπλαστικές, βραχυκεφαλία και ατελή οστεοποίηση.



Εικόνα 4



Εικόνα 5

Ακτινολογικά ευρήματα

Κρανίου:εμβόλιμα οστά, διευρισμένες πηγές και ραφές που καθυστερούν να κλείσουν, διατήρηση μετωπιαίας ραφής, μεγάλη κάτω γνάθος, ουρανίσκος στενός και υψηλός, μπορεί να είναι μερικώς διαχωρισμένος, υποπλαστικοί παραρρίνιοι κόλποι, φτωχή η ελλιπής πνεύματωση των παραρρίνιων κόλπων και μαστοειδών κυψελών, έγκλειστα δόντια (εικ. 6,7,8).

Θώρακα:Παρότι από το θώρακα μπορεί να προκύψουν υποπλαστικές ωμοπλάτες, υπεράριθμες πλευρές, ατελή οστεοποίηση του στέρνου, θώρακας με σχήμα κώνου, το βασικό και κυρίαρχο εύρημα είναι η υποπλασία ή αγενεσία σε μία η και τις δύο κλείδες

Σπονδυλική στήλη: ημισπόνδυλοι (εικ. 10), κύφωση η λόρδωση.

Άκρα: επικουρικές επιφύσεις στα άνω και κάτω άκρα, κερκίδα πιο μικρή η ελλιπής, μακρύτερο 2ο μετακάρπιο, υποπλαστική 1η φάλαγγα, παραμορφωμένες μεσαίες φάλαγγες του 2ου -3ου -4ου -5ο με κωνοειδή μορφή (εικ. 11).

Λεκάνη: καθυστερημένη οστέωση των ηβικών οστών (με διαπλάτυνση σύμφησης), υποπλαστικά ισχιακά οστά (εικ. 12).

Διαφορική διάγνωση

- Εκτροπή κύστεως στην οποία παρατηρείται διαπλάτυνση της ηβικής σύμφησης
- Holt Oram sdr (ή σύνδρομο μικρής κερκιδας). Σε αυτό το σύνδρομο ο αντίχειρας λείπει ή είναι ίδιος με τα υπόλοιπα δάχτυλα, υπάρχουν αλλοιώσεις στη ωμοπλάτη και εμφανίζεται επίσης υποπλασία των κλειδών (εικ. 13).
- Ρευματοειδή αρθρίτιδα, Υπερπαραθυροειδισμό, Σκληροδερμα, Μυέλωμα κυρίως λόγω της απουσίας ή διάβρωσης του περιφερικού άκρου της κλείδας (εικ. 14).
- Goltz sdr, το οποίο χαρακτηρίζεται από υποπλαστικές πλευρές και κλείδες, συνδακτυλία, οδοντικές ανωμαλίες, δερματική ατροφία και χρωμάτωση.
- Υποθυροειδισμό, σύνδρομο Down λόγω της παρουσίας των εμβόλιμων οστών.
- Πυκνοδυσόστωση, η οποία παρουσιάζει ανάλογες ανωμαλίες κρανίου και κλειδών με τη κλειδοκρανική δυσόστωση, εδώ όμως τα οστά είναι πιο πυκνά (εικ. 15,16,17).
- Βλάβη του βραχιονίου πλέγματος κατά τον τοκετό με ομόπλευρη η ετερόπλευρη υποπλασία της κλείδας η άλλων οστών της ωμοπλάτης.

Θεραπεία

Είναι στοχευμένη στις διάφορες κλινικές εκδηλώσεις όπως στη βελτίωση της εμφάνισης και του μηχανισμού της μάσησης με οδοντοφατνιακές επεμβάσεις που προβλέπουν την αφαίρεση των έγκλειστων δοντιών, την εμφύτευση μονίμων, και τη βοηθούμενη ανατολή και ευθείαση των ενσφηνωμένων. Η λογοθεραπεία κατά τη περίοδο αυτή θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη στις περιπτώσεις που το επιβάλλουν.

Οι υποτροπιάζουσες φλεγμονές του μέσου ωτός και των παραρρίνιων κόλπων απαιτούν μία επιθετική αντιμετώπιση, όπως σωλήνες τυμπανοστομίας στις υποτροπιάζουσες φλεγμονές του μέσου ωτός, που μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια ακοής.

Προστασία του κρανίου από κάθε αμβλύ τραύμα με ειδικά κράνη, όταν οι ανωμαλίες στο κρανίο παραμένουν και δεν έχει γίνει χειρουργική αποκατάσταση.



Εικόνα 6



Εικόνα 7



Εικόνα 8



Εικόνα 9



Εικόνα 10



Εικόνα 11



Εικόνα 12



Εικόνα 13



Εικόνα 14



Εικόνα 15



Εικόνα 16



Εικόνα 17

Ασβέστιο και βιταμίνη D, όταν η οστική πυκνότητα είναι κάτω από το φυσιολογικό. Προληπτικά η θεραπεία για την οστεοπόρωση θα πρέπει να ξεκινά σε νεαρή ηλικία.

Εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ΚΚΔ και ένα άτομο επιθυμεί να τεκνοποιήσει καλό θα είναι να συμβουλευτείται ένα γενετιστή.

Πρόγνωση

Το προσδόκιμο επιβίωσης και η νοητική ανάπτυξη δεν διαφέρουν από το γενικό πληθυσμό.

Συμπερασματικά, η κλειδοκρανιακή δυσόσωση μπορεί να διαγνωσθεί σε μία απλή ακτινογραφία θώρακος. Παρότι οι πάσχοντες δεν διαφέρουν ως προς το προσδόκιμο επιβίωσης από τον γενικό πληθυσμό, η προληπτική θεραπεία οστεοπόρωσης ή και η στοχευμένη θεραπεία θεωρούνται επιβεβλημένες.

Summary

Cleidocranial dysplasia

P. Zervos, G. Iliadis, Th. Dimitriou, S. Karidis, I. Papageorgiou, K. Kavadias

CCD is a rare condition that primarily affects the development of bones and teeth and inherited in an autosomal dominant pattern. A 20-year-old young woman presented to our laboratory for a routine x-ray of chest. Imaging findings showed hypoplasia of both of her clavicles, characteristic of cleidocranial dysplasia. In conclusion x-ray of the chest is a simple and efficient method of making the diagnosis of CCD.

Background

CCD is a condition that primarily affects the development of the bones and teeth. Signs and symptoms can vary widely in severity, even within the same family.

This condition is inherited in an autosomal dominant pattern, which means one copy of the altered gene in each cell is sufficient to cause the disorder. It is caused by mutation in the RunX2 gene on Chromosome 6p21. In some cases, an affected person inherits the mutation from one affected parent. Other cases may result from new mutations in the gene. These cases occur in people with no history of the disorder in their family.

CCD occurs in approximately 1 per million individuals worldwide.

CCD is a very rare condition that was first discovered in 1766 by Morland. More than 100 years later Marie and Santon reported further cases.

Individuals with CCD have underdeveloped or absent collarbones (clavicles) in association with cranium and pelvis deformities.

Affected individuals may have facial features such as wide short skull (brachycephaly), prominent forehead, wide-set eyes. Short tapered fingers and broad thumbs. Narrow and sloppy shoulders that can be brought unusually close in the front of the body, and in some cases the shoulders can be made to meet in the middle of the body.

Individuals with cleidocranial dysplasia may have decreased bone density (osteopenia) and may develop osteoporosis, a condition that makes bones progressively more brittle and prone to fracture, at a relatively early age. Women with cleidocranial dysplasia have an increased risk of requiring a cesarean section when delivering a baby, due to a narrow pelvis preventing passage of the infant's head.

Dental abnormalities seen in cleidocranial dysplasia may include delayed loss of the primary (baby) teeth; delayed appearance of the secondary (adult) teeth; unusually shaped, peg-like teeth; misalignment of the teeth and jaws (malocclusion); and extra teeth, sometimes accompanied by cysts in the gums.

In addition to skeletal and dental abnormalities, people with cleidocranial dysplasia may have hearing loss and be prone to sinus and ear infections. Some young children with this condition are mildly delayed in the development of motor skills such as crawling and walking, but intelligence is unaffected.

Imaging Findings

- **Skull:** Wormian bones. Widened fontanelles and sutures with delayed closure. Persistent metopic suture. Brachycephaly and prominent bossing. Large mandible. High narrow palate; may be cleft. Hypoplastic paranasal sinuses, including mastoids. Delayed or defective dentition. Abnormally retained primary teeth.
- **Chest:** Hypoplasia or absence of clavicles. (Clavicle normally forms from three ossification centers: sternal, middle and distal. One or more segments in any combination may be absent). Thorax may be narrowed and/or bell-shaped. Supernumerary ribs. Incompletely ossified sternum
- **Spine:** Hemivertebrae, spondylosis. Exaggerated kyphosis or lordosis.
- **Pelvis:** Delayed ossification of bones forming symphysis pubis. Produces widened symphysis. Hypoplastic iliac bones. Poorly formed sacrum.
- **Extremities:** Accessory epiphyses in hands and feet are common. Coxa vara from deformed or absent femoral necks is common. Broad femoral head and short femoral neck. Radius short or, rarely, absent. Elongated second metacarpals. Short hypoplastic distal phalanges of hand. Pointed terminal tufts

Differential Diagnosis

- Widening of symphysis can be seen with bladder exstrophy
- Calvarial and clavicular changes in pyknodysostosis can be identical to cleidocranial dysostosis but bones are sclerotic in pyknodysostosis
- Short or absent radius may be seen with Holt-Oram Syndrome or TAR syndrome
- Absence or erosion of the distal clavicle can be seen with rheumatoid arthritis, hyperparathyroidism, scleroderma
- Wormian bones can be seen with hypothyroidism, Down Syndrome, cretinism, pyknodysostosis, and osteogenesis imperfecta, but are most often a normal variant

Treatment

- Dental problems may require frequent oral care
- Genetic counseling if there is a family or personal history of cleidocranial dysostosis and the individual is planning to have children.
- Tympanostomy tubes in frequent ear and sinus

infections in order to prevent hearing loss

- Calcium and Vit D in early age to prevent osteoporosis.

Prognosis

- Life expectancy should be normal
- Mentation should be normal

Conclusion : x-ray of chest is a simple and efficient method of making the diagnosis of CCD. Although the patients have a normal life expectancy a therapy with calcium should start in early age to prevent osteoporosis as well a dental problems may require frequent oral care.

Βιβλιογραφία

- Greenfield George, 1969, JB Lippincott, Radiology of Bone Diseases
- Swischuk Leonard, 1989, Imaging of the Newborn, Williams Wilkins
- British Journal of Radiology, 1935, 8, 558-597
- American Journal of Medical Genetics, V24 357-364, 2005
- McNamara R, Dentomaxillofac Radiol., 1999, 28:89-97