

· 论著 ·

颅-锁骨发育不全综合征的临床特征及影像表现*

1. 胜利油田中心医院口腔颌面外科 (山东 东营 257034)

2. 胜利油田中心医院放射科 (山东 东营 257034)

邹亚楠¹ 林 聪¹ 田昭俭²**【摘要】目的** 探讨颅-锁骨发育不全综合征(cleidocranial dysplasia, CCD)的临床及影像表现,以提高对本病的认识。**方法** 回顾性分析本院确诊的2例CCD典型病例的临床及影像表现,结合文献对该病的临床特征及影像表现进行分析。**结果** 2例患者有不同程度的颅骨、牙齿、锁骨发育障碍,主要表现为颅骨发育异常、牙颌面畸形、锁骨发育不全和“锥形”胸等。**结论** CCD具有较特征性临床及影像表现,有助于临床诊断。**【关键词】** 颅锁骨发育不全综合征;放射摄影术;体层摄影术;X线计算机**【中图分类号】** R445.3; R445.4; R681.1**【文献标识码】** A**【基金项目】** 国家临床重点专科建设项目建设项目(国卫办医函[2013]544号)**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-3257.2018.05.006

Clinical and Radiologic Characteristics of Cleidocranial Dysplasia*

ZOU Ya-nan, LIN Cong, TIAN Zhao-jian. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shengli Oil-field Central Hospital, Dongying 257034, Shandong Province, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical features and radiologic findings of cleidocranial dysplasia(CCD). **Methods** Two patients with a clinically verified CCD were reviewed retrospectively. **Results** All patients expressed developmental abnormality of crania, teeth and clavicle. The radiologic features of CCD are:①multiple impacted permanent and supernumerary teeth, hypoplastic maxillary sinus and slender coronoid process. ②open sutures of the skull, small maxillary sinuses, missing nasal bone, numerous wormian bones, large fontanelles, hypoplastic maxilla, and prognathic mandible. ③dysplasia of both the clavicles and cone shaped thorax. **Conclusion** Clinical and radiologic characteristics of CCD are distinctive in certain extent, which help the diagnosis.**[Key words]** Cleidocranial Dysplasia; Radiography; Tomography; X-ray Computed

CCD又称Schenthauser综合征或骨-牙形成障碍等,是一种罕见的以常染色体显性遗传为特征的先天性全身性骨发育障碍,病变主要累及颅骨的膜化骨和锁骨发育不全或缺如,半数以上有家族史^[1]。笔者回顾性分析本院经临床及影像证实的2例CCD患者的临床和影像表现,旨在加深对本病的认识,提高其诊断正确率。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2010年12月~2015年09月来本院口腔科正畸门诊检查并被诊断为CCD患者2例,均为女性,年龄分别为21岁和47岁。均因牙齿畸形和牙列不齐而就诊。2例患者智力发育正常,家族中无同样患者,实验室检查:血常规、血钙、血磷及碱性磷

酸酶均正常。

1.2 检查方法 2例患者均经详细问诊、体格检查并填写门诊病历。2例患者均拍摄胸部正位片,上下颌骨曲面断层片;另外,病例1拍摄颅骨正侧位片,颅骨CT平扫;病例2拍摄颈椎正侧位片。

1.3 图像分析 由1名主任医师职称放射科医师和2名副主任医师职称口腔颌面外科医师分别独立对2例CCD的X线平片及CT图像进行分析,记录异常表现,意见不同时通过讨论达成一致。

2 结果

2.1 临床表现

2.1.1 病例1: 患者 女, 21岁。身高149cm, 体重45kg, 神志清, 查体合作。头大面小, 前额及顶

部突出呈方形, 颅骨和面部比例失调, 前囟门未闭合; 面中部发育不足呈凹面型; 肩部窄小, 胸部呈圆锥形, 锁骨短小, 外侧段未扪及。口腔检查: 混合牙列, 多数乳牙滞留, 恒牙萌出障碍, 咬合关系紊乱。恒牙仅11、16、17、21、25~27、31、35~37萌出, 52、53、55、62、63、65、72、73、75、82~84乳牙滞留, 12~15、18、22~24、28、32~34、38、42~44、48未萌, 72、73、75、82~84松动Ⅱ度。

2.1.2 病例2: 患者 女, 47岁。身高151cm, 体重47 kg, 查体合作。头大面小, 前额及顶部突出, 双顶径增宽; 肩关节活动过大, 两肩可移至胸前相互靠拢; 胸廓上窄下宽呈锥形, 锁骨短小。口腔检查: 混合畸形多生牙列, 牙列缺损, 畸形多生牙, 恒牙15、17、18、28、32~35、37、38、42~45、47、48萌出, 65、75乳牙滞留, 25未萌, 11~14、16、21~24、26、31、36、41、46牙缺失, 27残根。

2.2 影像表现

2.2.1 病例1: 全口牙列曲面断层片示12~15、18、22~24、28、32~34、38、42~44、48牙埋伏阻生, 滞留乳牙72、73、75近中龋坏, 82~84残根。部分乳牙及残根滞留, 与恒牙交错, 排列紊乱(图1)。颅骨前后位及侧位片示颅顶横径增加, 颅缝增宽, 面骨相对较小, 头面部比例失调, 颅底结构向颅腔内陷入, 面中部凹陷, 下颌骨突出造成骨性反颌(图2-3)。胸部后前位片示双侧锁骨外1/3骨性缺损, 双侧肩胛骨短小、高位, 肩胛骨关节盂浅小, 喙突发育不全(图4)。CT显示颅骨囟门未闭合, 颅缝增宽, 缝间骨显示清楚, 颅底相对较窄, 颅底骨明显增厚, 并呈棉花团状改变, 乳突气化不良(图5-8)。

2.2.2 病例2: 全口牙列曲面断层片示11~14、16、21~24、26、31、36、41、46牙缺失, 25埋伏阻生, 27残根, 65/75乳牙滞留(图9)。胸部后前位片示右侧锁骨内中侧段缺如, 外侧段发育不良, 右侧锁骨外侧段发育不良, 中外侧段假关节形成, 胸廓上部狭小, 下部宽大, 呈锥形, 脊柱轻度侧弯, 肩胛骨关节盂发育不良(图10)。颅颈交界区侧位片示面骨窄小, 骨性反颌, 颅缝增宽, 可见大量缝间骨, 乳突气化不良(图11)。

3 讨论

3.1 命名及病因 本病由Martin于1765年最先报告, 1870年Cuffer首先报告家族性发病患者, 直到

1879年Scheuthauer首先准确描述了该综合征。1898年Marie和Sainton正式将其命名为“颅-锁骨发育不全综合征”, 并证实是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病。事实上CCD不仅只有颅骨、锁骨发育不全, 尚有其它骨发育异常, 如颌骨发育异常、颧弓发育异常, 另外尚有的病例锁骨发育正常^[2]。

1951年Jackson^[3]因CCD以全身多骨性的发育不良及牙齿的发育异常为临床特征, 将其命名为“骨-牙结构不良”。1991年国内曹来宾^[4]等综合报道51例CCD, 并根据其临床特征为全身多骨性的发育不良以及牙的异常, 建议用“骨-牙形成障碍”取代“颅骨-锁骨发育不全综合征”的命名。本组2例临床及影像表现支持上述观点, 笔者认同采用“骨-牙发育异常综合征”命名本病较为妥切。

该病是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病, 出生发病率约为百万分之一, 在种族、性别及地域上无显著差异。其致病基因定位于染色体6p21上, 成骨细胞特异性转录因子(Runx2/Cbfa1)的杂合突变、基因插入、缺失等是造成该病的重要原因^[5]。

3.2 临床特点 CCD临床症状较少, 患者多因锁骨肩部异常或牙齿畸形而就经X线检查被发现。本文2例均因牙列不齐于口腔科正畸门诊检查并经X线检查确诊。体检其较为特征所见有助于本病的诊断, 患儿头面部比例增大呈颅大面小, 主要为横径增大。囟门和颅缝闭合晚。前额及顶骨均膨隆。眼距增宽, 鼻梁低, 额弓高。乳牙发育迟缓, 恒牙萌出迟缓, 恒齿形状及排列不整, 牙釉质可有侵蚀。病人颈长, 上胸部狭窄、塌陷, 锁骨窝消失, 双肩下垂, 双肩距缩小, 双侧肩胛骨缩小, 双肩部活动范围较大, 双肩明显中线移位, 甚至在胸前相互靠拢。患者无智力障碍。CCD依据有无家族遗传关系及临床表现不同分为3种类型^[6]: I型为标准型, 有家族遗传学关系, 颅骨、锁骨均有发育不全; II型为家族遗传型, 有家族遗传学关系, 锁骨发育不全, 颅骨不受累; III型为散发型: 无家族遗传学关系, 颅骨、锁骨均有发育不全。本文2例患者基本具有以上典型临床表现, 但家族中无类似病例, 属III型为散发型病例, 与文献报道^[6]约40%无明显遗传特征一致。

3.3 影像表现 本病系全身性骨发育障碍, 膜内化骨和软骨化骨的骨骼均受累, 表现为骨化不全、生长迟滞和畸形变^[7-8]。

3.3.1 颅骨: 头颅前额骨、双侧顶骨及枕骨膨突, 面颅骨小, 颅骨呈短头型。颅板变薄, 囟门和颅

缝增宽、延迟闭合或不闭合,可出现数量较多的缝间骨,额缝可持久存在。鼻窦和乳突气化不良或完全不气化。乳齿根部延迟吸收,恒齿发育延缓、萌出延迟或不发育,萌出数量甚少的恒齿排列不规则,并有齿跟细而短等早期腐蚀现象。有的病例出现局限性颅骨缺损和局限性脑萎缩,本文2例无该表现。

3.3.2 锁骨:是该病重要的X线表现,由部分缺损至锁骨完全缺如,以外1/3部分缺损较多见,最常见的骨缺损发生在肩峰端,通常为对称性,约10%的患者锁骨完全缺如^[9],多个节段缺损可形成假关节。单侧受累多见于右侧,双侧受累也以右侧显著。还可伴有肩胛骨短小、高位,喙突发育不全等表现。本文2例锁骨改变符合上述特点。

3.3.3 其它骨骼:骨盆改变亦为本病常见表现,发病仅次于锁骨和颅骨,主要表现为骨盆狭小,坐骨耻骨支局部缺损或骨化迟缓,耻骨联合明显增宽,髌白变浅,股骨颈发育不良致髌内翻。其它异常还有中线骨骼发育欠缺致脊柱侧弯,椎弓缺损、髂裂和下颌骨中部缺损等,此外,还可见到鸡胸及四肢指趾骨发育短小等改变。

3.4 诊断及鉴别诊断 CCD为常染色体显性遗传,主要特点为牙齿发育异常,颅骨、锁骨及骨盆骨化不全,生长发育迟滞。典型CCD根据患者的典型面容、咬合关系、X线检查以及全身情况即可诊断,X线检查对本病的确诊和严重程度的评估有重要价值^[10]。本病需与以下疾病相鉴别^[11]:1)致密性骨发育不全:有颅板和颅底致密硬化,骨盆骨化不全少见,且以下颌骨发育不良和下颌角消失及指(趾)末端发育不全为其典型特点,CCD有颅骨、锁骨及骨盆骨骨化不全,但骨密度正常,而前者全身骨骼普遍性致密不同于本病。2)软骨发育不全:是一种全身对称性软骨发育障碍,为常染色体显性遗传,其特点是短肢型侏儒、颅骨增大和“三叉戟”手,与CCD不同。3)克汀病:是甲状腺机能减退的一种类型,虽也表现为短头型颅骨发育不良,颅缝及囟门闭合延迟,并见缝间骨,但无锁骨、耻坐骨缺损及骨化中心延迟等,血清甲状腺素和促甲状腺素测定测定有助二者鉴别。4)成骨不全:是一种累及骨骼的结蹄组织异常,虽可有短头型头

颅,颅板变薄, 囟门及颅缝闭合延迟、缝间骨等,其反复多发性骨折、蓝色巩膜和听力障碍等临床特点可资与CCD鉴别。5)佝偻病:是由于维生素D及其活性代谢产物缺乏而致的骨骼病变,所显示的方颅、囟门闭合延迟、椎体及骨盆变形有时与CCD相似,但前者无锁骨发育障碍,且经抗佝偻病治疗后迅速好转,鉴别不难。但轻症仅有牙齿异常的CCD临床诊断困难,必要时行Runx2基因检测可以明确诊断^[10]。

参考文献

- [1] Mendoza-Londono R, Lee B. Cleidocranial dysplasia[J]. Gene Reviews, 2007, 25(5): 1-18.
- [2] Singh A, Goswami M, Pradhan G, et al. Cleidocranial dysplasia with normal clavicles: a report of a novel genotype and a review of seven previous Cases[J]. Mol Syndromol, 2015, 6: 83-86.
- [3] Jackson WP. Osteo-dental dysplasia (Cleidocranial dysostosis): the "Arnold head" [J]. Acta Med Scand, 1951, 139(4): 292-307.
- [4] 曹来宾, 和毓天, 柳祥庭, 等. 颅骨锁骨发育不全[J]. 中华放射学杂志, 1991, 25(1): 25-27.
- [5] Lee KE, Seymen F, Ko J, et al. RUNX2 mutations in Cleidocranial dysplasia[J]. Genet Mol Res, 2013, 12(4): 4567-4574.
- [6] Dixit R, Dixit K, Paramez AR. Cleidocranial dysplasia[J]. Lung India, 2010, 27(3): 176-177.
- [7] Park TK, Vargervik K, Oberoi S. Orthodontic and surgical management of Cleidocranial dysplasia[J]. Korean J Orthod, 2013, 43(5): 248-260.
- [8] Mehta DN, Vachhani RV, Patel MB. Cleidocranial dysplasia: a report of two cases[J]. J Indian Soc Pedod Prev Dent, 2011, 29(3): 251-254.
- [9] Bharti K, Goswami M. Cleidocranial dysplasia: a report of two cases with brief review[J]. Intractable Rare Dis Res, 2016, 5(2): 117-120.
- [10] 姜涛, 蒋序, 张运奎. 颅锁骨发育不全综合征2例病例报告及特征分析[J]. 华西口腔医学杂志, 2013, 31(1): 101-103.
- [11] 王成林, 林贵. 罕见病少见病的诊断与治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999, 215-216.

(本文图片见封二)

【收稿日期】2017-03-02