

Síndrome uña-rótula: a propósito de un caso

Nail-Patella Syndrome: Report of a Case

Caren Jocelyn Aquino Farrera¹, Roberto Arenas Guzmán² y Verónica Fonte Ávalos³

¹ Residente de dermatología

² Dermatólogo y micólogo, jefe de la Sección de Micología

³ Dermatóloga clínica y quirúrgica, jefa de Servicio de Cirugía Dermatológica
Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México, D.F.

RESUMEN

El síndrome uña-rótula es un trastorno hereditario raro, con transmisión autosómica dominante, no ligado al sexo, penetrancia completa y expresividad variable. La incidencia aproximada es de 1 en 100 000 nacidos vivos. Se debe a las mutaciones en el gen LMX1B localizado en el cromosoma 9q34, y presenta manifestaciones musculoesqueléticas, dermatológicas y renales. Presentamos el caso de un paciente masculino de 21 años, con distrofia ungueal congénita e hipoplasia de rótulas, además de antecedente familiar de malformación renal.

PALABRAS CLAVE: síndrome uña-rótula, enfermedad de Fong, onicoosteodisplasia hereditaria.

Introducción

El síndrome uña-rótula, también conocida como onicoosteodisplasia hereditaria,⁴ fue descrito por primera vez por Chatelain en 1820¹⁻³ en un paciente con anomalías congénitas de uñas, codos y rodillas. Little, en 1897, sugirió el carácter hereditario basado en 18 miembros de una familia pertenecientes a cuatro generaciones, que padecían de falta de uñas en pulgares y ausencia de rótulas; aunque la descripción clásica de la enfermedad la realizó Fong en 1946.² La asociación con enfermedad renal la establecieron Hawkins y Smith en 1950, y el gen responsable fue descrito por Dreyer *et al.* en 1998.⁶ Otras denominaciones son osteodistrofia hereditaria, osteonichodisostosis, onicomesodisplasia o síndrome de Fong.^{1,2} Se trata de un trastorno hereditario poco frecuente, con transmisión autosómica dominante, penetrancia completa y expresividad variable, no ligado al sexo, que afecta tejido derivado de ectodermo y mesodermo.^{1,4} Esta cau-

ABSTRACT

The nail-patella syndrome is a rare autosomal dominant inherited disorder, not sex-linked, with complete penetrance and variable expressivity. The incidence is about 1 case per 100 000 births. It is due to mutations in the LMX1B gene located on chromosome 9q34, and characterized by muscular, skeletal, cutaneous and renal abnormalities. We present a 21 years old male with congenital nail dystrophy and patella hypoplasia, with a family history of kidney malformations.

KEYWORDS: nail-patella syndrome, Fong disease, hereditary osteonichodysplasia.

sado por la mutación del gen LMX1B localizado en el cromosoma 9q34, y caracterizado por manifestaciones musculoesqueléticas, dermatológicas y renales.¹⁻³ Presentamos el caso de un paciente masculino de 21 años, con distrofia ungueal congénita e hipoplasia de rótulas, además de antecedente familiar de malformaciones renales.

Caso clínico

Paciente masculino de 21 años de edad que se presenta al servicio con onicopatía en extremidades superiores, que afecta de forma bilateral y simétrica los aparatos ungueales de todos los dedos de las manos (figura 1). Caracterizada por uñas adelgazadas, lúnula triangular y hoyuelos en las diez uñas, ambos pulgares con coiloniquia distal y fisura longitudinal medial en V (figuras 2 y 3). Sin afección de uñas de pies. Refiere presentar estas alteraciones desde el nacimiento, sin tratamiento previo. Durante la consulta, en aparatos y sistemas sólo presenta dolor ocasional en

CORRESPONDENCIA

Caren Jocelyn Aquino Farrera ■ aquino.caren@gmail.com

Calzada de Tlalpan 4800, Sección xvi, CP 14080, Tlalpan, México, D.F. Teléfono: (55) 4000 3057

ambas rodillas. Antecedente familiar de hermano con distrofia ungueal y malformación renal caracterizada por rotación unilateral congénita. Radiografía de ambas rodillas con datos de hipoplasia bilateral simétrica de rótulas (figura 4). Con estas dos manifestaciones se integra el diagnóstico de síndrome de uña-rótula. Los estudios de laboratorio de examen general de orina, química sanguínea y proteinuria de 24 horas muestran parámetros normales.

Discusión

El síndrome uña-rótula es un trastorno hereditario poco frecuente, con trasmisión autosómica dominante, con penetrancia completa y expresividad variable, no ligado al sexo, que afecta tejido derivado de ectodermo y mesoderma.^{1,4,5} Tiene una incidencia aproximada de 1 en 100 000 nacidos vivos y presenta manifestaciones musculoesqueléticas, dermatológicas y renales.^{2,3} Se debe a mutación del gen LMX1B localizado en el brazo largo del cromosoma 9q34,^{7,9} y a la fecha se describen unas 130 mutaciones di-

ferentes,^{6,8} consistentes en su mayoría en cambios de un solo nucleótido. Un 12% de las mutaciones son *de novo*, el gen LMX1B es un factor de transcripción del homeodominio familiar LIM, esencial en la formación dorsiventral de extremidades, además de que regula la expresión de colágeno tipo 4 (α_3/α_4), requerida en la morfogénesis de membrana basal glomerular.^{4,8} A pesar de que su herencia tiene una penetrancia completa, traduciendo que todos los individuos que poseen la mutación presentan signos de la enfermedad, la expresión fenotípica de la enfermedad varía entre individuos debido a su expresividad variable. En general los pacientes presentan la tétrada de afectaciones musculoesqueléticas y dermatológicas, como distrofia de uñas de manos y pies, displasia de codos, hipoplasia o ausencia de rótulas y cuernos iliacos.⁴ Una manifestación más severa involucra malformaciones renales.² El porcentaje de aparición es de 50% cuando uno de los progenitores está afectado y hasta 75% en casos donde ambos padecen la enfermedad.^{4,6}



Figura 1. Afección de aparatos ungueales en ambas manos.



Figura 2. Lúnula triangular y hoyuelos.



Figura 3. Fisuras longitudinales en "V", coiloniquia y lúnulas triangulares simétricas.



Figura 4. Radiografía de rodillas con hipoplasia rotuliana bilateral.

El diagnóstico se realiza mediante las manifestaciones clínicas y radiológicas, que pueden ser variables. Existen cuatro signos cardinales clásicos que la caracterizan: displasia ungueal, displasia rotuliana, alteraciones en codo y anomalías pélvicas. Se necesitan dos de estas cuatro manifestaciones para confirmar el diagnóstico de este síndrome.^{1,4}

La afectación ungueal se considera el rasgo clínico más constante. Estas anormalidades están presentes desde el nacimiento en 90-98% de los pacientes y son de distribución bilateral y simétrica.^{1,9} Los pulgares son los dedos más afectados, y disminuye en los dedos más pequeños.⁶ El aparato ungueal en los pies es meno afectado, y la alteración puede variar desde la agenesia completa de uña en los dedos de las manos y en el primer dedo de los pies, hasta la hipoplasia con atrofia de su lado cubital, además se han descrito uñas bífidas, arqueadas, estrías, grietas, surcos longitudinales o aspecto en cuchara.^{5,9} Habitualmente son planas, delgadas y frágiles. Suelen estar reducidas en longitud. La lúnula suele ser anómala y con forma triangular o estar ausente. En los casos familiares es un método sencillo para la identificación de casos.⁹⁻¹¹

En las alteraciones musculoesqueléticas, la afectación de las rótulas está presente en 74-90% de los casos,^{1,2,5} y es la manifestación ósea más frecuente. Ésta aparece ausente o hipoplásica, con forma ovoide, triangular, irregular² o bipartita,¹² y puede generarse de diversos centros de osificación. Es posible que adopte una altura anómala, ocasionalmente sintomatología que va desde dolor, inestabilidad o limitación para extender la rodilla, hasta episodios de luxación, que pueden ser recidivantes o incluso permanentes.¹³ El diagnóstico radiológico de la displasia rotuliana no es posible hasta que se osifica la rótula a los cuatro años de edad, faltando hasta entonces la anulación que este hueso ocasiona en el tendón del cuádriceps en las radiografías en proyección lateral.^{1,2,12} Las epífisis femorales distales y tibiales proximales pueden presentar displasia, además de asimetría de cóndilos femorales con uno interno prominente e hiperdesarrollado, y el externo hipoplásico, con superficie articular aplanaada, favoreciendo el desarrollo de genu valgo.^{5,11} La tuberosidad anterior de la tibia a menudo también es prominente. Otros hallazgos menos frecuentes son cuádriceps atrófico, aplasia de ligamento cruzado anterior, menisco discoideo o hipoplasia del septo sinovial intercondíleo y paredes membranosas intraarticulares. Las anormalidades en codos pueden aparecer de forma asimétrica, presentándose con hipoplasia de cabeza radial o epicóndilo lateral. Las características radiológicas de cuernos iliacos se consideran patognomó-

nicos, presentes en 30-50% de los pacientes, ocasionalmente detectables durante la exploración física.¹⁵

Existe nefropatía en 40% de los individuos, con progresión a enfermedad renal crónica terminal en 3-15%, lo que amerita tratamiento sustitutivo con alguna modalidad de diálisis.^{4,6} Con frecuencia se presenta proteinuria con o sin hematuria asintomática. Con el microscopio electrónico se visualiza borramiento de los pedicelos de los podocitos, una membrana basal glomerular ensanchada con zonas de rarefacción, y depósitos dispersos de fibrillas de colágeno, que también están incrementados en la matriz mesangial.⁶ Otras manifestaciones incluyen glaucoma de ángulo abierto e hipertensión intraocular, signo de Lester que consiste en pigmentación en "hoja de trébol" en el margen interno del iris,¹ trastorno de hiperactividad con déficit de atención, neuropatía sensorial, disminución auditiva sensorial, síndrome de intestino irritable y estreñimiento crónico.^{2,6}

No existe tratamiento específico para la enfermedad, éste debe ser sintomático y dirigido a las manifestaciones,¹ principalmente esqueléticas mediante medidas quirúrgicas u ortopédicas^{1,5,12,14} y nefrológicas para limitación del daño.⁶ Las alteraciones ungueales no ameritan intervención.^{2,5,9} Algunos estudios genéticos están encaminados a reducir manifestaciones esqueléticas y el riesgo de daño renal.^{4,13}

El diagnóstico de este paciente se realizó de acuerdo con sus manifestaciones clínicas y radiológicas, cumpliendo dos de cuatro criterios diagnósticos: Aun cuando no se encontraron datos de afección renal, amerita continuar sometido regularmente a controles analíticos, pues éste es el principal factor pronóstico en estos casos.

Como dermatólogos debemos tener en cuenta que las uñas también pueden ser marcadores de síndromes genéticos, y sobre todo que muchos de éstos se acompañan de alteración en otros órganos, lo que compromete el pronóstico de los pacientes, obligando a estudiar con mayor profundidad la afección a otros niveles. El control evolutivo de la nefropatía y las posibles complicaciones de la artropatía serán el principal motivo de inquietud para el clínico que atienda a estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jones, Ch, Diamond, D, Amirfeyz, R y Gargan, M, "Nail-patella syndrome. Orthopaedics and trauma", 2009, 23 (5): 362-364.
2. Carabajosa, J, "Enfermedades genéticas", en R. Arenas, *Onicopatías. Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y manejo*, 1^a ed, México, McGraw-Hill, 2013: 86.
3. Knoers, N.V, Bongers, E.M, Van Beersum, S.E, Lommen, E.J, Von Bokhoven, H. y Hol, F.A, "Nail-patella syndrome: identification of muta-

- tions in the *LMX1B* gene in dutch families", *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11 (9): 1762-1766.
4. Álvarez, M.N., Gamundi, M.J., Hernan, I., Carballo, M., Luis, Y.M. y García, N.V., "Síndrome uña-rótula. Un caso con una mutación de novo en el gen *LMX1B* no descrita previamente", *Nefrología*, 2013, 33 (4): 585-586.
5. Arenas, P.A., Arenas, M.A., Pombo, M.V., Ortega, A.J. y Repáraz, P.J., "El síndrome de nail-patella. Presentación de 5 casos", *Rev Esp Cir Osteoart*, 2005, 40 (222): 78-91.
6. Witzgall, R., "Nail-Patella Syndrome", en *Molecular and genetic basis of Renal Disease*, 2008: 173-178.
7. Sweeney, E., Fryer, A., Mountford, R., Green, A. y MacIntosh, "Nail-patella syndrome: a review of the phenotype aided by developmental biology", *J Med Genet*, 2003, 40: 153-162.
8. Lin, Y., Zhao, J., Chen, S., Zeng, X., Du, Q., Yang, Y., Lu, F. et al., "A novel mutation in *LMX1B* gene causes nail-patella syndrome in a large Chinese family", *Bone*, 2008, 43: 591-595.
9. Tosti, A. y Piraccini, M., "Nails disorders", en *Bologna, J. Dermatology*, 3^a ed, Nueva York, Elsevier, 2012: 1135.
10. Schneider, S. y Tosti, A., "Tips to diagnose uncommon nail disorders", *Dermatol Clin*, 2015, 33: 97-205.
11. Schulz-Butulis, B., Welch, M. y Norton, S., "Nail-patella syndrome", *J Am Acad Dermatol*, 2003, 49 (6): 1086-1087.
12. Kumar, A., Iqbal, M. y Ali, M., "Separation of bipartite patella in nail-patella syndrome: a case report A", *The Knee*, 1999, 6: 67-69.
13. Lippacher, S., Mueller-Rossberg, E., Reichel, H. y Nelitz, M., "Correction of malformative patella in stability in patients with nail-patella syndrome: a case report and review of the literature", *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 2013, 99: 749-754.
14. Nee Law, A.H. y Ching Chew, L., "Nail-patella syndrome: a case report", *Proceedings of Singapore Health Care*, 2013, 22 (1): 70-74.