

## Talla baja e hipotiroidismo en un niño con Síndrome de Nail-Patella. Reporte de un caso clínico

Short stature and hypothyroidism in a child with Nail-Patella Syndrome.  
A case report

Goecke C.<sup>a</sup>, Mellado C.<sup>b</sup>, García C.<sup>c</sup>, García H.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

<sup>b</sup>Unidad de Genética, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

<sup>c</sup>Departamento de Radiología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

Recibido el 12 de julio de 2017; aceptado el 19 de octubre de 2017

### Resumen

**Introducción:** El síndrome de Nail-Patella (NPS) es un desorden autosómico dominante caracterizado por anomalías esqueléticas, displasia ungueal, alteraciones renales y oculares. El diagnóstico se sospecha con la clínica y radiología y se confirma por la identificación de una variante patogénica en el gen *LMX1B*. El manejo de estos pacientes implica un seguimiento continuo y el tratamiento de las posibles complicaciones ortopédicas, oculares y renales. **Objetivo:** Describir un caso de NPS con talla baja e hipotiroidismo, asociación que no ha sido descrita en la literatura. **Caso clínico:** Adolescente de 11 años con talla 130 cm (-2,01 Desviaciones Estándar [DE]) fue referido a Endocrinología a los 2 años de edad por pruebas tiroideas alteradas. Se detectaron uñas displásicas y talla baja desproporcionada, además de anormalidades radiológicas sugerentes de displasia esquelética. Se confirmó hipotiroidismo primario, con anticuerpos negativos y ecografía normal, por lo que se inició tratamiento con levotiroxina. El diagnóstico de NPS fue confirmado mediante estudio genético de ADN constatándose una variante patogénica en el gen *LMX1B*. Su padre presentaba un fenotipo similar, con estatura normal. Su edad ósea era acorde con la cronológica. Tanto el estudio general de talla baja como un test de clonidina para estimulación de GH fueron normales. **Conclusión:** Presentamos un paciente con NPS confirmado, asociado a talla baja e hipotiroidismo. No hallamos publicaciones en la literatura que describieran esta triple asociación. No se descarta que podría haber una relación entre el NPS y las alteraciones tiroideas halladas en este paciente.

**Palabras clave:**  
Hipotiroidismo;  
Talla baja;  
Síndrome Uña-Rótula;  
Displasia ungueal;  
Hipoplasia patelar;  
Onico-osteodisplasia  
hereditaria

## Abstract

**Background:** Nail-Patella syndrome (NPS) (OMIM: 161200) or hereditary onycho-osteodysplasia is an autosomal dominant disorder characterized by skeletal anomalies, nail dysplasia, renal and ocular abnormalities. The diagnosis is based on clinical and radiological findings and confirmed by the identification of a heterozygous pathogenic variant in the *LMX1B* gene. Management of these patients involves continuous follow-up and treatment of the orthopedical, ocular and renal problems that may occur. **Objective:** To describe a case of NPS with short stature and hypothyroidism, an association that has not been described in the literature. **Case report:** An eleven-year-old boy with a height of 130 cm (-2.01 Standard Deviations [SD]) was referred to the Endocrine Unit at the age of 2 years due to altered thyroid tests. At that time, dysplastic nails and disproportionate short stature were detected. Radiological abnormalities initially suggested a skeletal dysplasia. A primary hypothyroidism was confirmed, without anti-thyroid antibodies and with a normal thyroid ultrasound. Levothyroxine treatment was initiated. The diagnosis of NPS was confirmed by a genetic study with a single pathogenic variant in the *LMX1B* gene. His father presented a similar phenotype with normal stature. His bone age was equivalent to his chronological age. Laboratory screening for short stature and a GH stimulation test were normal. **Conclusion:** We present a child with proven NPS with short stature and hypothyroidism. We did not find publications that described this triple association. It can't be ruled out that there could be a relationship between NPS and the thyroid alterations found in this patient.

## Keywords:

Hypothyroidism;  
Short stature;  
Nail-Patella Syndrome;  
Nail dysplasia;  
Patellar hypoplasia;  
Hereditary onycho-osteodysplasia

## Introducción

El síndrome de Nail-Patella (NPS) (OMIM: 161200), Síndrome Uña-Rótula u onico-osteodisplasia hereditaria es un desorden genético que afecta tejidos tanto de origen ectodérmico como mesodérmico<sup>1</sup>, caracterizado por anomalías esqueléticas, tales como displasia ungueal, aplasia/hipoplasia patelar (rotuliana), cuernos en los huesos ilíacos y anomalías en los codos, además de alteraciones renales y oculares. La primera descripción de NPS y sus características asociadas fue realizada por Chatelain en 1820<sup>2</sup>.

Las alteraciones ungueales están presentes en el 98% de los casos<sup>3</sup>, afectando principalmente el pulgar e índice en forma simétrica y bilateral. Pueden manifestarse como distrofia, hipoplasia o franca ausencia de ellas. Pueden estar surcadas longitudinal u horizontalmente; decoloradas y separadas en dos mitades por una hendidura longitudinal o canto de piel. Un hallazgo patognomónico de NPS son las lúnulas anómalias, que pueden ser de forma triangular o estar ausentes (estructuras presentes en el extremo proximal de la uña y que se forman en su raíz; resaltan más en los pulgares, normalmente tienen forma de medialuna y suelen tener un color más pálido que el de la lámina ungueal).

El estudio radiológico simple (Rx) es fundamental al momento de plantear el diagnóstico y muestra hallazgos característicos de la enfermedad. En 74% de los pacientes<sup>4</sup> se observan alteraciones asimétricas en las rodillas, con rótulas pequeñas, de forma irregular o ausentes, que sufren subluxación con frecuencia.

En el 70% de los pacientes puede estar involucrada

la articulación del codo, con limitación a la extensión, pronación y supinación, además de cúbito valgo. Al igual que en la rodilla, el compromiso puede ser asimétrico; la subluxación de la cabeza del radio es frecuente y se confirma con Rx<sup>4</sup>.

Los cuernos ilíacos son eminencias óseas cónicas, bilaterales que se proyectan postero-lateralmente de la parte central de los huesos ilíacos pélvicos. Están presentes en el 70% de los pacientes con NPS, son asintomáticos y son considerados patognomónicos<sup>3</sup>. Se detectan fácilmente en la radiografía e incluso podrían ser visibles en la ecografía prenatal del tercer trimestre con un operador experimentado<sup>5</sup>.

Hombres y mujeres se ven igualmente afectados. Esta condición se transmite de manera autosómica dominante<sup>6</sup> con penetrancia completa y expresividad variable. Ochenta y ocho por ciento (88%) de los individuos con NPS tienen un progenitor afectado y doce por ciento (12%) corresponden a casos *de novo*. Las manifestaciones clínicas son extremadamente inconstantes, tanto en frecuencia como severidad, con variabilidad inter e intrafamiliar. La prevalencia de NPS se ha estimado en aproximadamente un caso por cada 50.000 habitantes<sup>3</sup>, pero ésta podría ser mayor debido a pacientes con fenotipo leve que no son diagnosticados.

Este síndrome es causado por variantes patogénicas heterocigotas en el gen *LMX1B*, ubicado en el cromosoma 9q33.3. Este gen codifica para un factor de transcripción indispensable para el desarrollo de las estructuras dorsales de las extremidades, la morfogénesis y función de los podocitos y la membrana basal glomerular; además participa en el desarrollo de la cámara anterior del ojo<sup>6</sup>. En el sistema nervioso central,

*LMX1B* está relacionado con el desarrollo de las neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas del mesencéfalo y cerebro posterior, y de las interneuronas dorsales de la médula espinal<sup>7</sup>.

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y radiológicos y se confirma con la identificación de una variante patogénica heterocigota en el gen *LMX1B*. El manejo de estos pacientes implica un seguimiento continuo y manejo de las complicaciones ortopédicas, oculares (tales como glaucoma primario de ángulo abierto e hipertensión ocular) y renales (proteinuria con o sin hematuria, síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica terminal) que puedan presentarse.

El objetivo del manuscrito es describir un caso de NPS con talla baja e hipotiroidismo, asociación que no ha sido descrita en la literatura.

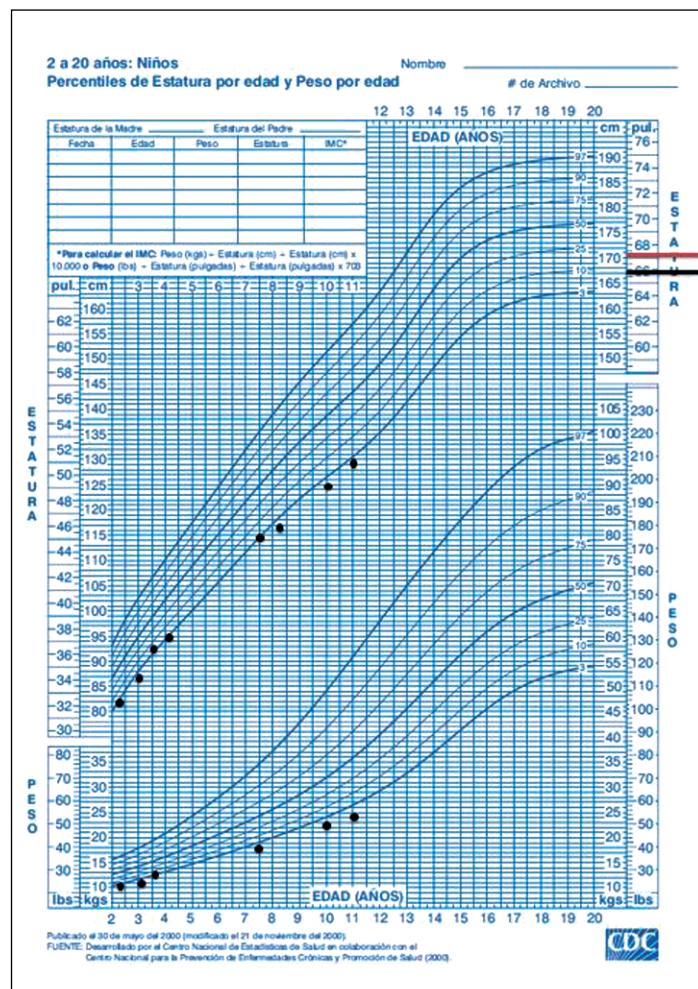
Se trataba de el único hijo de padres sin antecedentes de consanguinidad ni isonimia. Tampoco había antecedentes de alteraciones tiroideas ni talla baja en la familia. Su talla objetivo genético era de 170 cm (-0,82 DE) (altura paterna: 167,8 cm, altura materna: 159,3 cm). El estudio radiológico solicitado en contexto de su talla baja habría mostrado signos sugerentes de una displasía esquelética. Se repitieron las pruebas tiroideas (TSH 13,32 mUI/ml, T4L 1,46 ng/dl), confirmándose el diagnóstico de hipotiroidismo, con anticuerpos antitiroideos negativos y ultrasonografía tiroidea normal. Siempre asintomático, se inició tratamiento con levotiroxina 75 ug/día, que luego se ajustó a 62,5 ug/día. Su edad ósea era acorde con la edad cronológica. Tanto el estudio general de talla baja como un test de clonidina para estimulación de GH fueron normales.

## Caso clínico

Adolescente de sexo masculino que fue referido inicialmente a la Unidad de Endocrinología a los dos años de edad por pruebas tiroideas alteradas: TSH 7,46 mUI/ml (valor de referencia [VR] 0,7-5,7 mUI/ml), T4L 1,33 ng/dl (VR 0,8-2,1 ng/dl). En ese momento se pesquisaron uñas displásicas (figura 1) y talla baja desproporcionada (talla 82,2 cm, -2,29 Desviaciones Estándar [DE] según las curvas de crecimiento de *Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics* [CDC/NCHS]; relación segmento superior/inferior de 1,6) (figura 2).



**Figura 1.** El paciente presentaba lúnulas triangulares y uñas displásicas. Las uñas del primer y segundo dedo estaban separadas en dos por una franja longitudinal de piel. Los cambios en las uñas son la característica más frecuente de NPS<sup>3</sup>.



**Figura 2.** Curva de crecimiento (Talla por Edad y Peso por Edad) del paciente desde los 2 hasta los 11 años de edad. Se aprecia una curva de talla cercana y paralela al percentil 3 pero por debajo de éste, y por debajo de su talla objetivo genética (tallas del padre y de la madre señaladas en negro y rojo respectivamente).



**Figura 3. A)** Tanto el padre como el hijo presentaban dedos con deformidad en "cuello de cisne" (hiperextensión de las articulaciones interfalangicas proximales y flexión de las articulaciones interfalangicas distales). **B)** Displasia ungueal del pulgar en el padre.

El paciente fue derivado a genetista y traumatólogo infantil y mantuvo controles esporádicos en Endocrinología, objetivándose la talla baja en casi todas sus evaluaciones, creciendo justo por debajo del percentil 3 de la curva de crecimiento. Durante su etapa escolar sufrió un esguince de rodilla, evidenciándose rótulas pequeñas e inestables, genu varo, hiperextensión de las articulaciones interfalangicas proximales y flexión de las articulaciones interfalangicas distales.

Dado alteraciones ungueales, dedos en cuello de cisne e hipoplasia rotular, a los 7 años de edad se planteó el diagnóstico de NPS, y 3 años después pudo realizarse el estudio molecular que confirmó el diagnóstico clínico, encontrándose una variante patogénica *sin sentido* en el gen *LMX1B* c.661C>T; p.Arg221Ter. Su padre presentaba un fenotipo similar (figura 3), con estatura y función tiroidea normal, sin embargo, no se dispone de confirmación genética en él. En su última evaluación hasta la fecha, el paciente contaba con 11 años y presentaba una talla de 130 cm (-2,01 DE). Se solicitó estudio oftalmológico y de función renal al paciente, resultando ambos normales.

## Discusión

NPS es una patología a la cual no se le debe restar importancia, ya que está asociada con complicaciones de considerable morbimortalidad, tales como la enfermedad renal crónica terminal (que afecta a un 5%) y glaucoma. El compromiso renal se caracteriza por hematuria y proteinuria que puede llegar al rango nefrótico en la niñez o adolescencia, y se observa en el 40% de estos individuos<sup>5</sup>; la recomendación es controlar

con un examen de orina y una relación microalbuminuria/creatinuria anual, asociado a la toma de presión arterial<sup>3</sup>. En cuanto a las alteraciones oftalmológicas, éstas se presentan en alrededor de 35% de los pacientes con NPS<sup>6</sup>. Tienen mayor tendencia a presentar glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma de tensión normal, hipertensión ocular y lesión glaucomatosa aislada de la papila, a edades más tempranas que la población general<sup>8</sup>. Por esta razón se recomienda evaluación oftalmológica anual desde que el niño sea capaz de colaborar con el examen<sup>3</sup>. Nuestro paciente no presenta alteraciones renales ni oculares hasta el momento. En la tabla 1 se presenta un resumen de las características y sus frecuencias asociadas a NPS.

Respecto a la talla baja, ha sido descrita en forma inconstante en pacientes con NPS<sup>2,9</sup>. En general, los individuos con NPS son algo más bajos que la población general, pero esta diferencia no es significativa. Las tallas finales promedio descritas en una revisión de 89 pacientes británicos son 170,9 cm para los hombres (-0,77 DE) y 158,5 cm para las mujeres (-0,71 DE)<sup>4</sup>. Dentro del diagnóstico diferencial hay síndromes similares, con ausencia o hipoplasia de rótulas y cuya característica es la talla baja, tales como el síndrome Meier-Gorlin y el síndrome RAPADILINO, que se diferencian por la presencia de microtia, una facies característica y edad ósea retrasada en el primero, y por fisura palatina, dismorfismo facial y severos defectos radiales en el segundo<sup>10</sup>. Existe sólo una publicación en la que se asocia talla baja severa (-4,0 DE) con NPS en dos hermanas tunecinas, sin embargo, no disponían de confirmación molecular y no se describía la relación de segmentos al examen físico<sup>11</sup>.

Las alteraciones tiroideas de tipo estructural no han

**Tabla 1. Frecuencia de características en NPS<sup>3</sup>**

Rasgo	Frecuencia	Rasgos del paciente
Alteraciones ungueales (distrofia, hipoplasia o aplasia; lúnlulas triangulares)	98%	(+)
Alteraciones en la articulación de la rodilla (rótulas pequeñas, irregulares o ausentes; subluxación frecuente; cóndilo femoral medial prominente y lateral hipoplásico)	74%	(+)
Alteraciones en la articulación del codo (displasia cabeza radial, subluxación frecuente; epicóndilo medial prominente y lateral hipoplásico; cúbito valgo)	70%	(-)
Cuernos iliacos	70%	(-)
Alteraciones renales (hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica)	40%	(-)
Alteraciones oftalmológicas (glaucoma primario de ángulo abierto y glaucoma de tensión normal, hipertensión ocular y lesión glaucomatosa aislada de la papila)	35%	(-)

sido descritas hasta el momento dentro de este síndrome. Sí fue publicado un caso de una adulta joven con NPS y tirotoxicosis de etiología autoinmune<sup>12</sup> pero no hay casos reportados de NPS asociados a ningún tipo de hipotiroidismo. Se ha demostrado que el producto del gen *LMX1B* interacciona con una proteína perteneciente a la familia CLIM (proteína cofactor del homeodominio LIM) que actúa como un activador transcripcional asociado a las homeoproteínas LIM y que se expresa en tejido tiroideo<sup>13</sup>.

Nuestro paciente tenía la variante patogénica p.Arg221Ter, ya descrita previamente en la literatura<sup>14</sup>. Casos previos reportados con esta misma variante también compartían un fenotipo similar de alteración esquelética, sin compromiso ocular y escaso compromiso renal<sup>6,14,15</sup>. Él además presentaba talla baja (-2,01 DE) asociada a hipotiroidismo no autoinmune, con el resto del estudio hormonal normal y sin retraso de edad ósea. Aunque puede influir, es muy poco probable que este hipotiroidismo sea la causa de su talla baja.

El hecho de que el producto del gen *LMX1B* normalmente interacciona con proteínas expresadas en el tejido tiroideo, lleva a pensar que el NPS pudiera asociarse a alteraciones en esta glándula. Asumiendo que tanto el padre como el hijo, al compartir un fenotipo similar, presentan la misma variante patogénica, la ausencia de hipotiroidismo y talla baja en el primero pudiera explicarse por la variabilidad de las manifestaciones clínicas reportadas en este síndrome, incluso dentro de una misma familia.

## Conclusiones

Presentamos un paciente con NPS confirmado con estudio molecular, asociado a talla baja e hipotiroidismo. No encontramos publicaciones en la literatura de pacientes con NPS y estas dos patologías asociadas. Posteriores estudios serían necesarios para establecer una asociación causal de esta variante genética en la formación y funcionamiento tiroideo.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Bongers E, Gubler MC, Knoers N. Nail-patella syndrome. Overview on clinical and molecular findings. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17:703-12.
- Guidera KJ, Satterwhite Y, Ogden JA, Pugh L, Ganey T. Nail Patella Syndrome: A review of 44 orthopaedic patients. *J Pediatr Orthop*. 1991; 11: 737-42.
- Sweeney E, Hoover-Fong JE, McIntosh I. Nail-Patella Syndrome. 2003 May 31 [Updated 2014 Nov 13]. GeneReviews® <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
- Sweeney E, Fryer A, Mountford R, Green A, McIntosh I. Nail patella syndrome: a review of the phenotype aided by developmental biology. *J Med Genet* 2003; 40:153-62.
- Álvarez-Martín N, Gamundi M, Hernan I, NBK1132/, última visita 04-01-2017.

- Carballo M, Luis-Yanes MI, García-Nieto V. Síndrome uña-rótula. Un caso con una mutación de novo en el gen LMX1B no descrita previamente. *Nefrologia (Madr.)* 2013;33:585-6.
6. Bongers E, Huysmans F, Levchenko E, et al. Genotype-phenotype studies in nail-patella syndrome show that LMX1B mutation location is involved in the risk of developing nephropathy. *Eur J Hum Genet.* 2005; 13(8):935-46.
  7. Ding YQ, Yin J, Kania A, Zhao ZQ, Johnson RL, Chen ZF: Lmx1b controls the differentiation and migration of the superficial dorsal horn neurons of the spinal cord. *Development* 2004; 131: 3693-703.
  8. Mimiwati Z, Mackey DA, Craig JE, et al. Nail-patella syndrome and its association with glaucoma: a review of eight families. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:1505-11.
  9. Beals RK, Eckhardt AL (1969) Hereditary onycho-osteodysplasia (nail-patella syndrome): a report of nine kindreds. *J Bone Joint Surg Am* 51:505-16.
  10. Bongers M, van Kampen A, van Bokhoven H, Knoers NV. Human syndromes with congenital patellar anomalies and the underlying gene defects. *Clin Genet.* 2005; 68(4):302-19.
  11. Haddad S, Ghedira-Besbes L, Bouafsoun C, et al. Nail-Patella Syndrome Associated with Short Stature: A Case Series, Case Rep Med. 2010; 2010: 869470.
  12. Haras B, Vulpoi F, Onose Gh. A case of nail-patella syndrome associated with thyrotoxicosis. *J Med. Life.* 2012; 5(1): 126-9.
  13. Marini M, Bongers E, Cusano R, et al. Confirmation of CLIM2/LMX1B interaction by yeast two-hybrid screening and analysis of its involvement in Nail-Patella Syndrome. *Int J Mol Med.* 2003;12(1):79-82.
  14. Dreyer SD, Zhou G, Baldini A, et al. Mutations in LMX1B cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia in nail patella syndrome. *Nature Genet.* 1998; 19:47-50.
  15. Ghoumid J, Petit F, Holder-Espinasse M, et al. Nail-Patella Syndrome: clinical and molecular data in 55 families raising the hypothesis of a genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:44-50.