

### SÍNDROME UNHA-RÓTULA

Rui Tavares-Bello<sup>1</sup>, Juliana Baptista<sup>2</sup>, Cristina Silvério<sup>3</sup>, Luís Araújo Pinheiro<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Dermatologia, Hospital Militar de Belém, Lisboa; <sup>2</sup>Serviço de Dermatologia, Hospital N.º Sr.º do Desterro, Lisboa; <sup>3</sup>Serviço de Pediatria, Hospital Distrital de Cascais

**RESUMO** - A Síndrome Unha-Rótula ou *Nail-Patella Syndrome* (OMIN 161200) (Osteo-Onicodisplasia Hereditária), descrita pela primeira vez por *Chatelain* em 1820, é uma síndrome polimalformativa rara que afecta tecidos de origem ecto e mesodérmica. É condição hereditária, transmitida como traço autossómico dominante, tendo o gene responsável sido identificado (9q34) e caracterizado como codificando uma proteína que desempenha papel crítico no desenvolvimento padronizado dorso-ventral dos tecidos dos membros. Clinicamente, caracteriza-se por aplasia ou hipoplasia das unhas e rótulas, pela presença de exostoses nos ilíacos ("cornos ilíacos"), anomalias pigmentares na íris e nefropatia. As alterações ungueais, habitualmente presentes à nascença, são altamente evocadoras e permitem um diagnóstico precoce, como tal prevenindo o desenvolvimento ulterior de importantes limitações osteo-esqueléticas ou de insuficiência renal. É apresentado caso clínico de jovem de 4 anos, do sexo masculino, eurocaucasiano, com instabilidade na marcha e rótulas ausentes, uma perturbação do desenvolvimento preenchendo critérios para a Síndrome de Asperger e anomalias ungueais congénitas. Neste caso são dignos de registo o contraste nítido entre a extensão das alterações dermatológicas, a discreta expressão das anomalias ortopédicas e a inexistência de compromisso renal. Efectivamente, não apenas não tinha alterações renais ou auditivas como - para além da ausência das rótulas, de uma clinodactilia do 5º dedo das mãos e de uma ligeira discromia iridiana - nenhuma outra alteração foram detectadas numa criança com um óbvio atraso do desenvolvimento estato-ponderal.

**PALAVRAS-CHAVE** - Síndrome Unha-Rótula; Aplasia das rótulas; Unhas hipoplásicas; Lúnulas triangulares; Discromia das íris; Clinodactilia; Síndrome de Asperger; Atraso do desenvolvimento.

### NAIL – PATELLA SYNDROME

**ABSTRACT** - *Nail-Patella Syndrome* (OMIN 161200) (Hereditary Onychodysplasia), first reported by *Chatelain* in 1820, is a rare polymalformative syndrome that affects tissues of both ecto and mesodermal origin. It is an inherited disorder, transmitted as an autosomal dominant trait, having the responsible gene been mapped to 9q34 and further characterized as encoding for a LIM-homeodomain protein that plays a pivotal role in the dorso-ventral patterning of tissues of the developing vertebrate limbs. Clinically, NPS classic features include hypoplastic or absent nails and patellae, joint abnormalities, iliac horns, pigmentary anomalies of the irides and nephropathy. Nail anomalies, usually present at birth, are highly evocative – hypoplastic or even absent nails on the first or second fingers and triangular-shaped lunulae – and allow, upon recognition, to prevent a delayed diagnosis and, as such, joint crippling deformities and renal failure that eventually develop, as patients age. The case of a 4 YO Caucasian boy bearing unstable gait, absent patellae, a PDD (Pervasive Developmental Disorder) meeting some Asperger's Syndrome criteria and fingernail anomalies is reported. In this case it is noteworthy the sharp contrast between the extent of the dermatological findings and the absence or scarcity of both renal and orthopaedic alterations. In fact, not only no renal and hearing alterations were detected but, apart from the bilaterally absent patellae, a 5<sup>th</sup> finger clinodactily and a mild iris dyschromia, no further anomalies were found in this underdeveloped child, whose weight and height were in the 10<sup>th</sup> centile.

**KEY-WORDS** - *Nail-Patella Syndrome*; Absent patellae; Hypoplastic fingernails; Triangular lunulae; Iris dyschromia; Finger clinodactily, Asperger's syndrome; Delayed development.

# Caso Clínico

## Correspondência:

Dr. Rui Tavares-Bello

Av. António Augusto Aguiar, nº24, 8º Dto

1050-016 Lisboa

E-mail: dermoclinicapt@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A Síndrome Unha-Rótula (*Sin.: Nail-Patella Syndrome, Osteo-Onicodisplasia Hereditária, Síndrome de Turner-Kieser, de Osterreicher ou de Fong*) (NIM: 161200), descrita originalmente por *Chatelain* em 1820, é doença pleotrópica rara (1 em cada 50 mil nascituros) que afecta tecidos de origem embrionária ecto e mesodérmica. É condição hereditária de transmissão autossómica dominante, tendo o gene responsável sido mapeado, no *locus* 9q34<sup>1</sup>, no gene LMX 1 B, o qual codifica uma proteína envolvida no desenvolvimento dorso-ventral padronizado dos membros de vertebrados<sup>2</sup>.

Clinicamente caracteriza-se pela tetrada de unhas displásicas, rótulas ausentes ou hipoplásticas, artrodysplasia dos cotovelos e exostoses ilíacas (*cornos ilíacos*). Contudo, anomalias oculares, auditivas e nefropatia com evolução, em 10-30% dos casos, para a Insuficiência Renal Crónica, foram igualmente reportadas<sup>3</sup> entre muitas outras manifestações (Quadro I).

As anomalias ungueais, habitualmente presentes à nascença, são altamente evocativas – unhas hipoplásticas ou aplásticas nos 1º e 2º dedo das mãos e lúnulas triangulares – permitindo um diagnóstico precoce e, como tal, impedindo o desenvolvimento de alterações irreversíveis do sistema ósteo-articular e da função renal<sup>4</sup>.

## CASO CLÍNICO

Um rapaz eurocaucasiano de 4 anos de idade foi referenciado à consulta de um de nós (RTB) para avaliação diagnóstica e terapêutica de anomalias congénitas de unhas das mãos.

Tratava-se do 2º filho de mãe saudável, de 36 A de idade, depois de uma gravidez que decorreu sem complicações e de um parto eutócico e de termo. Alterações distróficas das unhas dos 1º e 2º dedos das mãos foram detectadas na 1ª observação neonatal. Os períodos neonatal e a lactência decorreram sem

complicações até à idade dos 6M, a partir do que se constatou um desenvolvimento estato-ponderal sub-normal, sempre inferior ao percentil 25. A partir dos 12 meses de idade tornaram-se evidentes alterações musculares e esqueléticas traduzidas num desenvolvimento motor retardado, postura instável e dificuldades

## Quadro I

### SÍNDROME UNHA-RÓTULA. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS<sup>10</sup>

Unhas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discromias, coiloniquia, estriação longitudinal</li> <li>• Lúnulas triangulares de vértice distal na linha mediana</li> <li>• Outras variadas distrofias ungueais</li> <li>• Unhas das mãos, sobretudo. Atingimento predominante da vertente cubital</li> </ul>
Pele	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperidrose palmo-plantar</li> <li>• Hiperlaxidão cutânea</li> </ul>
Sistema Ósteo-Articular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterações rotulianas (+ em 90% dos doentes)</li> <li>• Aplasia rotuliana completa (apenas em 20% dos casos)</li> <li>• Instabilidade articular com luxações e sub-luxações dos joelhos</li> <li>• Artrodysplasia do cotovelo (90% dos casos)</li> <li>• Instabilidade articular e sub-luxação cabeça radial</li> <li>• Hiperextensibilidade da generalidade das articulações</li> <li>• Exostoses dos ilíacos (80% dos casos – patognomónico!)</li> <li>• Escoliose, hipoplasia das clavículas, costelas cervicais</li> </ul>
Rins	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefropatia: incidência aproximada de 40%</li> <li>• Proteinúria assintomática, hematuria</li> <li>• Edemas maleolares; Infecções urinárias de repetição</li> <li>• Síndrome nefrótica e Insuf. renal crónica (10%)</li> <li>• Nota: nefropatia pode constituir a manifestação única, isolada da síndrome</li> </ul>
Olhos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperpigmentação da margem pupilar das íris (sinal de Lester) (45% dos doentes)</li> <li>• Heterocromia das íris, cataratas, microcórnea e glaucoma</li> </ul>

na fala, os quais justificaram desde então seguimento regular por equipa multidisciplinar em centro de doenças do desenvolvimento.

À observação dermatológica detectou-se distrofia ungueal envolvendo vários dedos das mãos (Figs. 1, 2 e 3), lúnulas triangulares, clinodactilia do 5º dedo (Fig. 4), ausência de rótulas à palpação, um óbvio atraso do desenvolvimento estato-ponderal (percentil 10), uma discromia bilateral das íris, uma hiperlaxidão articular e hiperelasticidade da pele acral.

A história familiar era irrelevante, tratando-se do 2º filho de pais saudáveis, informados e não consanguíneos que negavam a existência na família de quaisquer casos idênticos, de insuficiência renal ou de alterações congénitas ortopédicas.

Os testes laboratoriais de rotina foram normais. A função renal revelou-se preservada, sem proteinúria nem hematúria, e com a *clearance* da creatinina dentro dos limites da normalidade. O exame oftalmológico foi igualmente normal, com acuidade visual e sensibilidade cromática conservadas e apenas uma discreta discromia das íris bilateralmente. Estudos imagiológicos – estudo radiográfico do esqueleto com incidências particulares na cintura pélvica e nos membros – permitiram confirmar a aplasia rotuliana bilateral (Figs. 5 e 6) e excluir: exostoses ilíacas (“cornos ilíacos”); artrodysplasia do cotovelo e sub-luxações das cabeças radiais, bem como de outras anomalias esqueléticas. A avaliação ecográfica abdominal foi normal, com os rins evidenciando dimensões e padrão ecogénico normais.



Fig. 1



Fig. 3



Fig. 2



Fig. 4

## Caso Clínico



Fig. 5



Fig. 6

No plano da avaliação psiquiátrica evidenciaram-se alterações da esfera do autismo, preenchendo critérios para Síndrome de Asperger sem défices cognitivos.

### DISCUSSÃO

A Síndrome Unha-Rótula é uma genodermatose herdada como um traço autossómico dominante, com alta penetrância e expressividade variável. Afecta de forma equilibrada os dois sexos e diversos grupos étnicos mas é extremamente rara, já que ocorre em apenas cada 50 mil nascituros<sup>5</sup>. Resulta de mutações do gene que codifica o factor de transcrição LMX 1B<sup>6</sup>, mapeado no braço longo do cromossoma 9, em locus

relacionado com os dos grupos sanguíneos ABO e da cadeia alfa do colagénio V<sup>7</sup>. Mutações do tipo “perda-de-função” no gene responsável, comprometendo a actividade reguladora da proteína LMX 1B durante o desenvolvimento dos membros e dos rins<sup>8</sup> explicariam a expressão pleiotrópica da doença. Por outro lado, a sua proximidade com o locus COL5A1 justificaria – tendo em conta que o colagénio V é componente major da zona da membrana basal glomerular – as alterações renais, as quais constituem o indicador prognóstico de maior relevância nesta afecção<sup>9</sup>.

O fenótipo resultante, caracteristicamente surge à nascença e compreende a tétada: 1. Unhas aplásticas ou hipoplásticas (sobretudo das mãos); 2. Rótulas aplásticas ou hipoplásticas; 3. Hipoplasia ou sub-luxação das cabeças radiais e 4. Exostoses dos ílacos (*cornos ílacos*). Dois destes critérios *major* são essenciais para estabelecer o diagnóstico de Síndrome Unha-Rótula, embora muitas outras anomalias tenham sido igualmente relatadas (Quadro I)<sup>10</sup>. Salientemos pela gravidade, a nefropatia, presente em 30 a 35% dos doentes<sup>11</sup>, que determina insuficiência renal crónica em cerca de 14% dos doentes<sup>3</sup>; pelo carácter patognomónico, as alterações oculares (*Iris de Lester*, glaucoma de ângulo aberto e microcórnea)<sup>12</sup>; pela prevalência, outras anomalias esqueléticas<sup>13</sup> e, finalmente, pela raridade, associações pontuais diversas, incluindo oligofrenia<sup>9,14</sup>.

No caso que apresentamos, a aplasia das rótulas e as alterações ungueais patognomónicas permitiram estabelecer o diagnóstico. Adicionalmente, uma discromia discreta das íris, uma clinodactilia do 5º dedo das mãos (já descrita neste contexto)<sup>15</sup> e uma hiperlaxidão cutânea acral foram documentados. Saliente-se a inexistência de sinais clássicos da afecção, como as exostoses ílacas, a artrodysplasia dos cotovelos e as anomalias auditivas ou renais, as quais foram excluídas após estudo sistemático e detalhado.

No caso que relatamos são igualmente dignos de nota a perturbação pervasiva do desenvolvimento, no espectro do autismo, que verifica alguns dos critérios dos DSM-IV-TR da Síndrome de Asperger, sem défice cognitivo, o qual não foi – tanto quanto nos foi possível verificar – previamente relatado em associação com a Síndrome Unha-Rótula.

Globalmente, o caso apresentado enfatiza a variabilidade da expressão fenotípica desta rara genodermatose e alerta para o facto de que anomalias ungueais congénitas podem estar associadas com alterações multiorgânicas do desenvolvimento. Efectivamente, dado que são alterações simultaneamente precoces e de fácil detecção, as anomalias ungueais podem constituir um

indício importante para o diagnóstico (precoce) de uma doença sistémica ou quadro polimalformativo, como tal reforçando o papel decisivo do Dermatologista e de um exame dermatológico detalhado na marcha diagnóstica destes doentes sofrendo de malformações complexas.

## REFERÊNCIAS

1. Campeau E, Watkins D, Rouleau GA et al.: Linkage analysis of the nail-patella syndrome. *Am J Hum Genet* 56: 243-7 (1995).
2. Johnson RL, Tabin CJ: Molecular models for vertebrate limb development. *Cell* 90: 979-90 (1997).
3. Looij BJ Jr, Slaa RL, Hogerwind BL et al.: Genetic counselling in hereditary osteo-onychodysplasia (HOOD, nail-patella syndrome) with nephropathy. *J Med Genet* 25: 682-6 (1988).
4. Silverman RA: Diseases of the Nails in Infants and Children. *Adv Dermatol* 5: 153-72 (1990).
5. Renwick JH: Nail-patella syndrome: evidence for modification by alleles at the main locus. *Ann Hum Genet* 21: 159 (1956).
6. Dreyer SD, Zhou G, Baldini A et al.: Mutation in LMX1B cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia in Nail-patella syndrome. *Nature Genetics* 19: 47-50 (1998).
7. Greenspan DS, Byers MG, Eddy RL et al.: Human collagen gene COL5A1 maps to the q34.2-q34.3 region of chromosome 9, near the locus for nail-patella syndrome. *Genomics* 12: 836-7 (1992).
8. Clough MV, Hamlington JD, McIntosh I: restricted distribution of loss-of-function mutations within the LMX1B genes of nail-patella syndrome patients. *Hum Mutat* 14: 459-65 (1999).
9. Curtis JJ, Bhatena D, Leach RP et al.: Goodpasture`s syndrome in a patient with the Nail-Patella Syndrome. *Am J Med* 61: 401-6 (1976).
10. Choczaj-Kukula A, Janniger CK: Nail-Patella Syndrome. In: e.medicine:WebMD. Retrieved January 14, 2011, from WebMD database.
11. Bennett WM, Musgrave JE, Campbell RA et al.: The nephropathy of the nail-patella syndrome. Clinico-pathologic analysis of 11 kindreds. *Am J Med* 54: 304-19 (1973).
12. Lichter PR, Richards JE, Downs CA et al.: Cosegregation of Open-angle Glaucoma and the nail-patella syndrome. *Am J Ophthalmology* 124: 506-15 (1997).
13. Guidera KJ, Satterwhite Y, Ogden JA et al.: Nail Patella Syndrome: A Review of 44 Orthopaedic Patients. *J Ped Orthop* 11: 737-42 (1991).
14. Vanhooiteghem O, Henrijean A, Richert B et al.: Ostéo-onychodysplasie héréditaire (Nail Patella Syndrome). *Ann Dermatol Venereol* 128: 1063-7 (2001).
15. Goettmann S: Pathologie unguéale. In *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris, tous droits réservés) *Dermatologie*, 98-805-A-10, 2003, pp34.
16. Daniel CR III, Osment LS, Noojin RO: Triangular Lunulae. A Clue to Nail-Patella Syndrome. *Arch Dermatol* 116: 448-9 (1980).