

Síndrome uña-rótula. Un caso con una mutación *de novo* en el gen *LMX1B* no descrita previamente

Naira Álvarez-Martín¹, María J. Gamundi², Imma Hernan², Miguel Carballo², M. Isabel Luis-Yanes¹, Víctor García-Nieto¹

¹ Sección de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

² Unidad de Genética Molecular. Hospital de Terrassa. Terrassa, Barcelona

Nefrología 2013;33(4):585-6

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Apr.12006

El síndrome uña-rótula es una enfermedad hereditaria infrecuente producida por mutaciones que originan una pérdida de función del factor de transcripción *LMX1B*. La prevalencia se estima en 1/50 000 recién nacidos. Se transmite con un patrón de herencia autosómica dominante con una penetrancia completa. El gen pleiotrópico *LMX1B*, miembro de la familia de genes «homeo» implicados en el desarrollo, interviene en la configuración normal del eje dorsoventral y de la membrana basal glomerular durante el desarrollo embrionario.

La enfermedad fue descrita por primera vez por Little en 1897¹, aunque la descripción clásica de la enfermedad fue realizada por Fong en 1946². La asociación con enfermedad renal fue establecida por Hawkins y Smith en 1950³. El gen responsable fue descrito por Dreyer et al. en 1998⁴.

La gravedad del fenotipo clínico es muy variable. Básicamente, se trata de una enfermedad con afectación de las uñas, el sistema esquelético, los riñones y los ojos. Las manifestaciones clínicas que definen la enfermedad se agrupan en la tetrada clínica consistente en displasia ungueal (98 %), hipoplasia o aplasia de las rótulas (74 %), limitación funcional de los codos (70 %) y la presencia de cuernos ilíacos (70 %); estos últimos, que son patognomónicos, pueden observarse mediante ecografía desde el tercer trimestre de gestación. Alrededor del 40 % de los pacientes presentan afectación renal consistente en

hematuria y proteinuria. Un 5-10 % desarrollan proteinuria en rango nefrótico en la niñez o adolescencia y progresan a insuficiencia renal terminal durante períodos variables de tiempo. 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. El factor de transcripción *LMX1B* se expresa en la vida posnatal en el podocito, lo que sugiere un papel regulador de diversos genes en esta célula, como *NPHS2* y *CD2AP*⁵.

Hemos tenido la oportunidad de estudiar a una niña de 8 años y 3 meses de edad que fue remitida por el hallazgo de proteinuria. Al nacimiento, destacó el bajo peso, junto con la presencia de rasgos dismórficos, como pies zambos,



Figura 1. Ausencia de rótulas.

Correspondencia: Naira Álvarez Martín

Sección de Nefrología Pediátrica.

Servicio de Pediatría. Hospital Nuestra Señora de la Candelaria.

Ctra. General del Rosario s/n. 38010 Santa Cruz de Tenerife.

naivila@hotmail.com

vgarcianieto@gmail.com

artrogriposis leve en codos, macrocefalia e hipoplasia ungueal. La niña adquirió la marcha a los 21 meses, debido a una displasia de caderas. Fue sometida a varias intervenciones quirúrgicas para corregir sus defectos esqueléticos. En la exploración clínica actual se apreció una baja estatura, macrocefalia con frente muy prominente, sinofridia y cejas muy pobladas, filtrum nasal ancho con labio superior fino, hendiduras antimongoloides, narinas antevertidas, hipertelorismo, ausencia de ambas rótulas (figura 1) e hipoplasia ungueal de los dedos de las manos con uñas distróficas (figura 2). No se objetivaron edemas. Es la segunda hija de unos padres no consanguíneos, sin antecedentes de enfermedad renal en ninguna de las ramas familiares. El padre presenta alteraciones leves en las uñas. En los exámenes complementarios se comprobó proteinuria en rango nefrótico (7,3 g/l; cociente proteínas/creatinina [Cr]: 6,73 mg/mg), hipoproteinemia (5,3 g/l), reducción de los niveles de IgG (512 mg/dl) e hipercolesterolemia (312 mg/dl). Filtrado glomerular renal (FGR) normal (134 ml/min/1,73 m²). El estudio del gen *LMX1B* mostró la mutación en heterocigosis c.728G>C (p.Trp243Ser). Esta mutación no ha sido descrita previamente en la literatura. Dado que las mutaciones del gen *LMX1B* solo han sido relacionadas con el síndrome uña-rótula, asumimos que es la responsable del cuadro clínico de la paciente. En el estudio genético realizado a los familiares de primer grado no se observó la mutación, por lo que debe de tratarse de una mutación *de novo*. Se instauró tratamiento con enalapril oral, en un intento de reducir la proteinuria, y simvastatina. En el último control, la proteinuria ha disminuido a 5,35 g/l (cociente proteínas/Cr: 2,84 mg/mg), el FGR se mantiene normal y la paciente sigue libre de edemas.

En esta enfermedad, se han descrito más de 130 mutaciones diferentes consistentes, en su mayoría, en cambios de un solo nucleótido. Están distribuidas predominantemente entre los exones 2 y 6. Se han descrito una serie de mutaciones más frecuentes que, en su conjunto, representan el 30 % del total. Un 12 % de las mutaciones son *de novo*⁷. No se ha establecido una correlación fenotipo-genotipo, por lo que, aunque se puede realizar el diagnóstico prenatal, existe una marcada variabilidad inter e intrafamiliar⁷. La confirmación de una mutación en el gen *LMX1B* evita la realización de una biopsia renal para confirmar el diagnóstico. No existe un tratamiento específico. Las lesiones

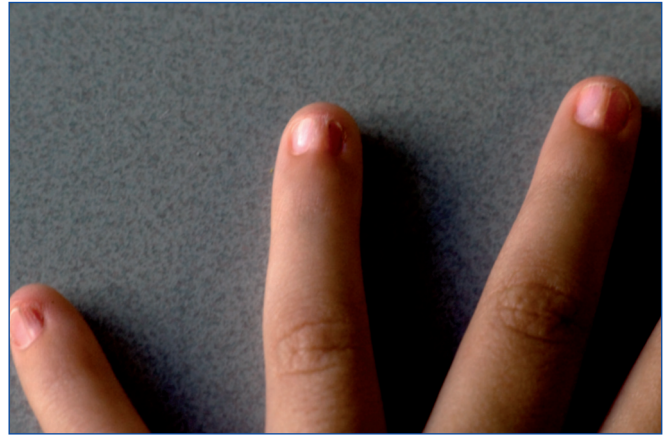


Figura 2. Hipoplasia ungueal y uñas distróficas.

de la membrana basal glomerular no recidivan tras la realización de un trasplante renal.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Little EM. Congenital absence or delayed development of the patella. *Lancet* 1897;2:781-4.
2. Fong EE. Iliac horns (symmetrical bilateral central posterior iliac processes). *Radiology* 1946;47:517.
3. Hawkins CF, Smith OE. Renal dysplasia in a family with multiple hereditary abnormalities including iliac horns. *Lancet* 1950;1:803-8.
4. Dreyer SD, Zhou G, Baldini A, Winterpacht A, Zabel B, Cole W, et al. Mutations in *LMX1B* cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia in nail patella syndrome. *Nat Genet* 1998;19:47-50.
5. Lemley KV. Kidney disease in nail-patella syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2345-54.
6. McIntosh I, Dunston JA, Liu L, Hoover-Fong JE, Sweeney E. Nail Patella syndrome revisited: 50 years after linkage. *Ann Hum Genet* 2005;69:349-63.
7. 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.