

# El síndrome de nail-patella. Presentación de 5 casos

## The nail-patella syndrome. Report of 5 cases

A ARENAS PLANELLES, A ARENAS MIQUÉLEZ, V POMBO MANERO, JA ORTEGA ARRUTI, J REPÁRAZ PADRÓS

SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA. HOSPITAL DE NAVARRA. PAMPLONA.

**Resumen.** Se presentan 5 casos de síndrome de nail-patella de 2 familias distintas. En todos ellos eran evidentes los rasgos clínicos característicos de la enfermedad. Tres de los pacientes presentaban luxación recidivante de rótula con importante repercusión funcional. Fueron intervenidos quirúrgicamente con unos buenos resultados funcionales. Las alteraciones en los codos no provocaban trastornos funcionales importantes y no precisaron tratamiento quirúrgico

**Summary.** Five cases of nail-patella syndrome of 2 different families are presented. In all of them there were evident the clinical features typical of the disease. Three of the patients presented recurrent dislocation of patella with important functional repercussion. They were managed surgically with a good functional result. The troubles in the elbows did not provoke important functional disorder and they did not need surgical treatment

**Correspondencia:**

Antonio Arenas Planelles.  
Servicio de C.O.T.  
Hospital de Navarra.  
C/ Irunlarrea, 3.  
31008 Pamplona  
ajosearenas@yahoo.es

**Introducción.** El síndrome de nail-patella es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo que afecta tanto al tejido ectodérmico como al mesodérmico (1-3). No se conoce la frecuencia exacta de la entidad (4,5), pero se trata de una enfermedad poco frecuente (1-13). Su incidencia registrada en las distintas publicaciones oscila entre 1 y 22 casos por cada millón de nacimientos (5,9,13-17). Generalmente las series publicadas son cortas, si bien también se han reportado casuísticas más amplias como es el caso del estudio multicéntrico publicado por Guidera y cols. (1991), que incluía 44 casos de 13 hospitales distintos (16). Por otra parte, Mino y cols., en su trabajo publicado en 1948, recopilaron alrededor de 100 casos en la bibliografía revisada (18). Asimismo, Duncan y Souter (1963) encontraron datos en la literatura sobre 44

familias que sufrían el síndrome. Al efectuar la revisión, observaron que toda la serie comprendía unos 400 pacientes afectados, aunque sólo existían datos recopilados de 250 de ellos (19). El porcentaje de aparición del síndrome es del 50 % cuando uno sólo de los progenitores está afectado, ascendiendo la cifra hasta el 75 % en los casos en los que los 2 miembros de la pareja padecen la enfermedad (5).

La primera descripción de la enfermedad en la literatura médica fue realizada en 1820 por Chatelain, quien aportó un paciente con anomalías congénitas en uñas, codos y rodillas. Little, en 1897, describió la existencia de una familia en la que 18 miembros pertenecientes a 4 generaciones cursaron con falta de uñas en los dedos pulgares y ausencia de rótulas. El hecho de que la alteración se presentase en distintos

miembros de la familia le sugirió al autor la naturaleza hereditaria de la enfermedad (20). Muchas han sido las denominaciones de la enfermedad en la bibliografía, destacando entre ellas: Síndrome de nail-patella (o de uñas y rótulas) (1,5,7,9,16,17, 21-29), onico-osteo-displasia hereditaria (7,9,12,13,17,26,27,29-35), osteo-onico-displasia hereditaria (HOOD de la nomenclatura inglesa) (36,37), osteo-onico-disostosis (3), onico-meso-displasia (21), artro-onico-displasia hereditaria (32,38,39) o síndrome de Fong (9,40).

La enfermedad es hereditaria, siendo el patrón de herencia autosómico dominante (1-5,9,10,13,14,16,24,32,35,41,42). Por este motivo, el individuo que posee el gen de la enfermedad estará siempre afectado por la misma (4). Mientras que para algunos autores la transmisión del síndrome depende de un único gen (teoría pleiotrópica) (43), en otros trabajos se sugiere que varios genes podrían estar implicados en la enfermedad, uno de ellos para cada una de las anomalías presentes en el paciente (44). Su herencia tiene una penetrancia completa, que se traduce en que todos los portadores del gen muestran signos inequívocos de la enfermedad (2,41,45,46). Además, su expresividad es variable, ya que puede manifestarse clínicamente de formas muy diversas (2,41,45,46), y con gran pleomorfismo, lo que explica la frecuente aparición de formas incompletas que en los casos no familiares pueden pasar inadvertidas (2,41). Dado que el gen es autosómico y no ligado al sexo (2,4,13,14,16,32,41), el trastorno puede ser transmitido tanto por el varón como por la mujer (2,4).

El gen defectuoso que da origen a la enfermedad está localizado en el brazo largo del cromosoma 9, muy próximo al gen responsable de la transmisión de los grupos sanguíneos ABO, como han apuntado diferentes autores (3-5,13,42,47-52). Algunos trabajos apuntan la concordancia de grupo sanguíneo entre los miembros de una familia afectados por esta enfermedad (13,39,41), pero no existe un grupo sanguíneo específico con mayor relación con el síndrome (13). Por el contrario, existen



**Figura 1.** Radiografía en proyección antero-posterior de ambas rodillas del caso 1 en que se aprecia la agenesia de ambas rótulas.

otros autores que no han observado dicha concordancia (53). McKusick, en su trabajo publicado en 1982, asignó el gen de esta enfermedad a la banda 9q34, próximo a los genes que codifican la cadena pro-alfa-1 del colágeno tipo V (54).

Dada la baja frecuencia de la afección, el motivo de este trabajo es presentar 5 pacientes que padecían la enfermedad, de 2 familias distintas, y a propósito de los mismos y tras una amplia revisión bibliográfica, establecer una serie de criterios diagnósticos y de tratamiento del síndrome.

### Casos clínicos.

**Caso 1.** Paciente mujer de 9 años de edad que consultó remitida por su médico de cabecera por presentar unas uñas distróficas en ambas manos, de aspecto quebradizo y mal desarrolladas, y unas rótulas luxables a la flexión en las 2 rodillas. Entre los antecedentes familiares destacaba que la madre, el abuelo materno y los hermanos maternos también presentaban alteraciones ungueales evidentes. El estudio radiográfico demostraba una agenesia de ambas rótulas (Fig. 1,2,3).

Bajo el diagnóstico de síndrome de nail-patella, se le indicó tratamiento quirúrgico de ambas rodillas. Se trató inicialmente la rodilla derecha, procediéndose a un recen-traje proximal del aparato extensor según técnica de Krogus-Lecene (plastia con vas-



Figura 2a y 2b. Radiografías en proyección lateral de ambas rodillas del caso 1 de la serie.



Figura 3. Radiografía en proyección axial de las 2 rodillas del caso 1 que muestra la agenesia de ambas rótulas y la hipoplasia relativa del cóndilo femoral externo bilateral.

to interno), que fue completada con una inmovilización con yeso inguino-pédico durante 25 días y posterior tratamiento rehabilitador. A los 6 meses de la intervención, la movilidad articular era completa y libre y la potencia del cuádriceps era normal. Un año después de la primera intervención se realizó el tratamiento quirúrgico de la rodilla izquierda. Durante el gesto quirúrgico, se practicó un recentraje del aparato extensor mediante apertura del alerón rotuliano externo y plicatura del inter-

no, asociado a un yeso inguino-pédico durante 31 días y posterior tratamiento rehabilitador. A los 5 meses de dicha intervención, la movilidad articular y la potencia del cuádriceps eran correctas y ambas rótulas estaban centradas adecuadamente.

Años más tarde, a los 29 años de edad, la paciente acudió de nuevo a consulta por presentar limitación de la extensión y de la pronosupinación de ambos codos, más acusada en el lado izquierdo. El aspecto y la función de las rodillas eran prácticamente normales. El estudio radiográfico demostraba una subluxación posterior de la cabeza radial de ambos codos, asociada a una displasia de los cóndilos humerales y a un discreto cúbito valgo (Fig. 4). Dado el escaso trastorno funcional que presentaba la paciente, se decidió el tratamiento sintomático de su proceso.

**Caso 2.** Paciente varón de 12 años de edad, hermano del caso 1, con historia familiar de síndrome de nail-patella, que consultó por presentar sensación de cansancio en ambas extremidades inferiores. La exploración clínica mostraba que la movilidad de los codos no estaba limitada pero se apreciaba una cierta inestabilidad en la cabeza radial bilateral, con tendencia

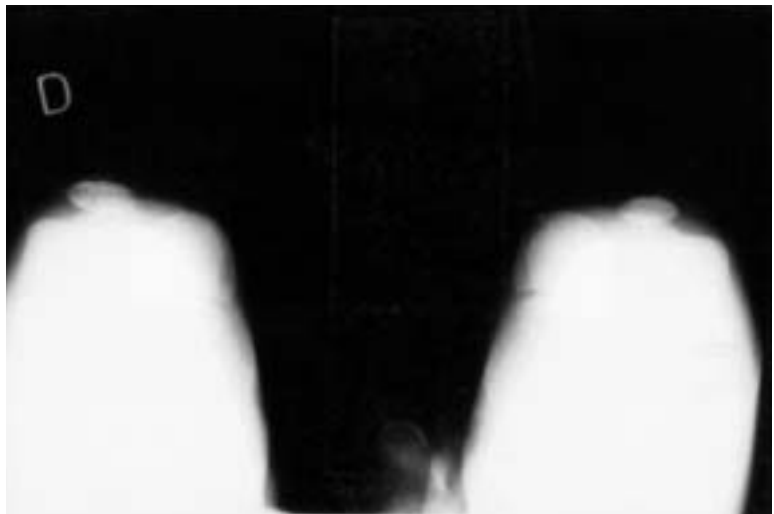


**Figura 4a y 4b.** Radiografía del codo derecho en 2 proyecciones del caso 1 que pone de manifiesto la displasia del cóndilo humeral y de la cabeza radial con subluxación posterior de la misma.

a la subluxación posterior. También se apreciaba una ligera escoliosis dorsal derecha y una inestabilidad rotuliana con tendencia a la luxación externa a partir de los 60° de flexión, pero la movilidad de las rodillas era normal. El examen radiográfico en proyección axial mostraba una ligera hipoplasia de ambas rótulas, algo subluxadas externamente, probablemente en relación con la hipoplasia de cóndilos externos que presentaba el paciente (Fig. 5).

El paciente fue intervenido quirúrgicamente de la rodilla derecha, realizándose un recentraje del aparato extensor mediante apertura del alerón rotuliano externo y plicatura del interno, asociado a un yeso inguino-pédico durante 23 días y posterior tratamiento fisioterápico. A los 4 meses de dicha intervención, la movilidad articular y la potencia del cuádriceps eran correctas y el paciente hacía una vida enteramente normal con dicha extremidad. Seis meses más tarde, se efectuó el mismo gesto en la rodilla contralateral, con idéntico resultado.

El paciente fue valorado de nuevo en consulta a la edad de 17 años, siendo la situación de ambas rodillas satisfactoria. Refería molestias lumbares que estaban justificadas por una espondilolistesis L5-S1 mínima y que fue tratada de forma



**Figura 5.** Estudio radiográfico en proyección axial de ambas rodillas del caso 2 de la serie que muestra la hipoplasia y discreta subluxación externa de ambas rótulas a lo que se asocia un leve hipodesarrollo de ambos cóndilos femorales externos.

conservadora.

**Caso 3.** Paciente varón de 20 años de edad, hermano de los casos 1 y 2 presentados anteriormente, que acudió a consulta por presentar dolor en ambos codos y ambas rodillas desde siempre, con sensación de bloqueos en las rodillas. La exploración clínica ponía en evidencia un codo valgo bilateral con sensación disestésica en el territorio cubital de ambas manos. La movilidad



**Figura 6.** Examen radiográfico de pelvis en proyección antero-posterior del caso 4 que demuestra la existencia de cuernos ilíacos en ambos lados y una coxa valga bilateral.

de los codos estaba limitada, especialmente en la extensión, y existía una inestabilidad de ambas cabezas radiales, con tendencia a la luxación posterior mediante maniobras manuales. Se apreciaba asimismo una displasia de las uñas de las manos y unas rótulas hipoplásicas. Fue diagnosticado de síndrome de nail-patella, con afectación de codos, rodillas y uñas y tratado conservadoramente mediante control evolutivo de su alteración neurológica cubital.

**Caso 4.** Paciente varón de 10 años de edad, con alteración ungual y displasia de codos y rótulas en varios miembros de su familia, que consultó por dolor y sensación de cansancio y fallos en ambas rodillas. En la exploración clínica, era evidente una distrofia ungual en ambas manos, la existencia de cuernos ilíacos y una displasia de ambos codos con luxación posterior de las cabezas radiales. Las rótulas eran hipoplásicas y con tendencia a la luxación externa a partir de los 45° de flexión. En el examen radiográfico se observaba una hipoplasia de ambas rótulas. La radiografía A-P de pelvis mostraba la existencia de cuernos ilíacos en la cara externa de ambos huesos ilíacos y una coxa valga bilateral (Fig. 6).

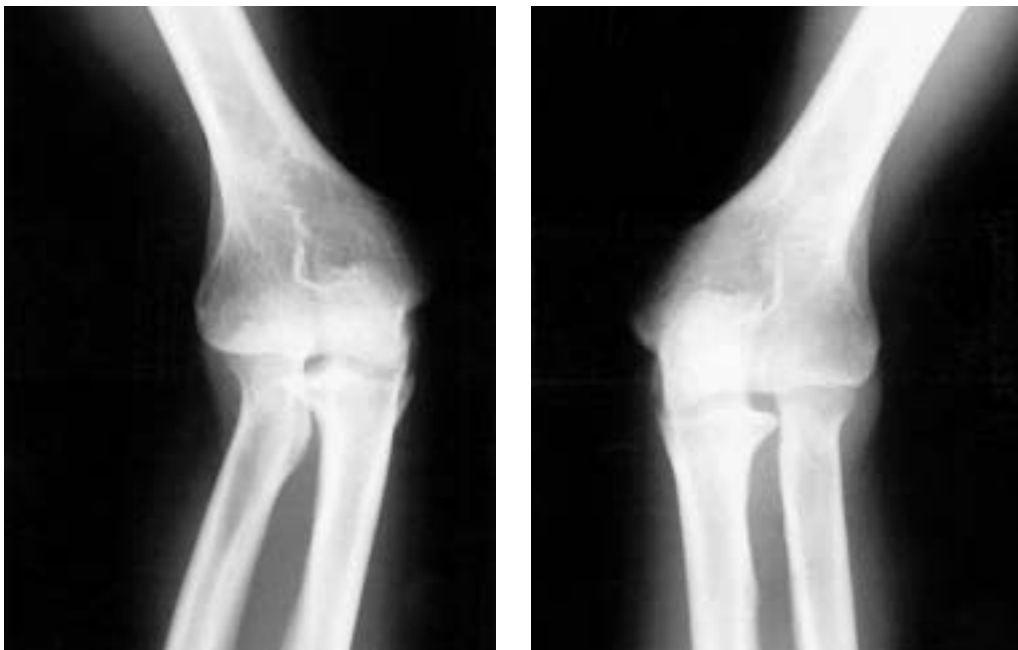
Fue diagnosticado de luxación recidivante de ambas rótulas dentro de un síndrome de nail-patella, indicándosele tratamiento quirúrgico de su lesión en las rodi-

llas, comenzando por el lado derecho. En la intervención se procedió a la corrección de la luxación recidivante de la rótula derecha utilizando la técnica de Krogus-Lecene, siendo la evolución satisfactoria. Unos meses más tarde se realizó la misma intervención en la rodilla izquierda, que evolucionó a una rigidez de dicha rodilla que precisó de una movilización bajo anestesia 2 meses después. En la última revisión efectuada a los 15 años de edad, la evolución había resultado satisfactoria en ambas extremidades, sin dolor y con una muy buena movilidad y función de ambas rodillas, realizando el paciente una vida totalmente normal.

**Caso 5.** Paciente varón de 19 años, hermano del caso 4 descrito en el apartado anterior, con historia familiar de síndrome de nail-patella. Consultó por presentar dolor y cierta limitación de la movilidad de ambos codos, aunque no le impedía realizar una vida normal. A la exploración se apreciaba una distrofia ungual en todos los dedos de las manos y un déficit claro de la extensión de ambos codos que ron-daba los 40° aproximadamente. Se observaba además la prominencia de las cabezas radiales luxadas en ambos codos. En el estudio radiográfico convencional de ambos codos se evidenciaba la existencia de un codo valgo marcado bilateral. Asimismo, el estudio demostraba una luxación posterior de ambas cabezas radiales y una displasia e hipoplasia de los cóndilos humerales de ambos lados (Fig. 7,8). Debido a que el trastorno funcional era escaso, se decidió seguir un tratamiento conservador, evitando forzar en exceso los codos y desempeñando una vida lo más normal posible.

**Discusión.** El síndrome de nail-patella es una displasia ósea poco frecuente, cuya evolución es favorable en general (2). Aunque en esta enfermedad pueden darse multitud de rasgos clínicos diferentes, existen en ella 4 signos cardinales clásicos que la caracterizan (3,7,9,11-14,16,19,25,28,29,32,34,35,42,55,56): displasia ungual, displasia rotuliana, alteraciones a nivel del codo y anomalías pelvianas. Para que un paciente



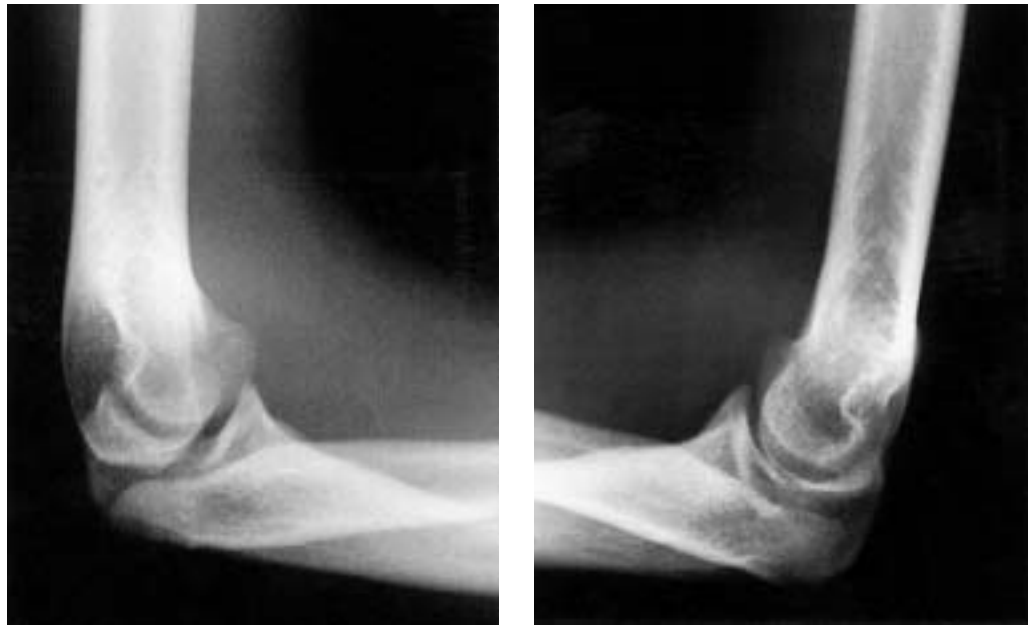


**Figura 7a y 7b.** Radiografías de ambos codos del caso 5 en proyección A-P en las que se evidencia la luxación posterior de ambas cabezas radiales, la displasia tanto de los cóndilos humerales como de las cabezas radiales y el codo valgo bilateral.

pueda ser considerado como afectado por esta enfermedad, deben estar presentes al menos 2 de estos 4 rasgos o manifestaciones principales del síndrome (2,14). La severidad de las lesiones ortopédicas en este proceso es muy variable entre las distintas generaciones de una misma familia e incluso dentro de una misma generación (56).

La distrofia ungueal es tal vez el rasgo clínico más constante en la enfermedad y se presenta en más del 90 % de los casos publicados de la misma (3,5,17,32,37). Asienta normalmente en las manos (2,4,5,7,12,13,17,32), siendo mucho más rara en los pies (12,13,17), aunque también puede ocurrir en éstos con menor intensidad (3,4,37,39,57). Están afectadas principalmente las uñas de los dedos más radiales de la mano (7,17,35), especialmente la del dedo pulgar (2,4,5,12,13,21,32,57-59), y si los demás dedos están también afectados, la deformidad disminuye de forma progresiva en intensidad hasta el 5º dedo (4,12,13,21,32,57-59), si bien este último también puede presentar la distrofia (31). La afectación suele ser normalmente bilateral (17,32). Carbonara y Alpert observaron que la displasia de las uñas afectaba sólo al dedo pulgar en un 29 % de los casos, a los

dos primeros dedos (pulgar e índice) en un 31 % de los pacientes; en un 35 % de éstos, estaban afectadas todas las uñas de las manos; y un 14 %, además se encontraban malformadas las uñas de los pies (37). La alteración ungueal puede variar desde la agenesia completa en los dedos de las manos y en los dedos gordos de los pies (2-5,12,13,17,21,32,39,59-64), a la hipoplasia con atrofia de su lado cubital (3,4,12,13,17,32,53,64-66). Las uñas pueden ser bífidas (3,4,64), arqueadas (17), con estriaciones, grietas y/o surcos longitudinales (2-4,12,13,17,19,22,32,44,67-69), o con una especie de canal que discurre desde la mitad de la uña hasta su borde libre, dando a la misma un aspecto de cuchara (12,13,41,58,59). Habitualmente son planas, delgadas y frágiles, con tendencia a romperse (3,5,32,64). Suelen estar reducidas en su longitud (4,18,19,41,58), sin borde libre, acabando en el tejido carnoso de la punta de los dedos que sobresale hacia atrás sobre la uña (18,19,41,58). La lúnula suele ser anómala y con forma triangular (2,14,61,68) o puede estar ausente (2,3,32). En los casos familiares, la existencia de distrofia ungueal es un método sencillo para la identificación de los individuos portadores



**Figura 8a y 8b.** Radiografías de ambos codos del caso 5 en proyección lateral que complementa los datos aportados por las Figuras 7a y 7b.

del gen (2), pero es conveniente tener en cuenta que aunque suele estar presente en el momento del nacimiento, en ocasiones puede aparecer más tarde (2,17).

Tras las anomalías ungueales, le siguen en orden de frecuencia las deformidades a nivel de la rodilla que se presentan entre el 80 y el 92 % de los casos dependiendo de las series revisadas (3,5,17,32,37), siendo las manifestaciones óseas más habituales del síndrome (37). Afecta generalmente a la rótula y lo hace en diferentes grados, desde su ausencia total (2,4,5,12,13,17,32,36,39,58-60,62,66,69), a la hipoplasia de la misma que se manifiesta como una rótula más o menos rudimentaria (2,4,5,8,12-14,17,19,22,32,35,53,60,62-65,67), de forma ovoide, triangular o irregular (12,13), y que puede generarse de diversos centros de osificación (4). Puede en ocasiones adoptar una altura anómala, bien en una localización más distal que en la rodilla normal (4), o por el contrario ser más alta de lo habitual (17). Esta disposición alterada de la rótula asociada a su defectuoso desarrollo favorece su inestabilidad y tendencia a la subluxación o luxación (2,5,8,11-13,17,32), que puede ser recidivante o incluso habitual o permanente (3-5,21,32,37-39,41,57,60,61,68), disponiéndose la rótula

en el lado externo de la rodilla (36,37,41,65). El diagnóstico radiológico de la displasia rotuliana en esta enfermedad no es posible hasta que se osifica la rótula a los 4 años de edad, faltando hasta entonces la anulación que este hueso ocasiona en el tendón del cuádriceps en las radiografías en proyección lateral (3).

Las epífisis femorales y tibiales próximas a la rodilla pueden ser igualmente displásicas en esta enfermedad (32). Puede observarse un desarrollo asimétrico de los cóndilos femorales (2), con un cóndilo interno prominente e hiperdesarrollado (4,7,19,21,32,36,58,59,65) y un cóndilo externo hipoplásico (2-5,12,17,25,32,37,59) y con la superficie articular aplanada (2). Dichas alteraciones pueden favorecer el desarrollo de un genu valgo más o menos importante (3,4,7,17,32,39,53,58). La tuberosidad anterior de la tibia es también a menudo prominente (19,41,61,62). El cuádriceps se encuentra atrófico y mal desarrollado (12,13,17,32). Ballesteros y cols., en su trabajo publicado en 1997, presentaban un caso que tenía dificultad para bajar escaleras y realizar actividades que precisaran de una contracción del cuádriceps en los grados medios de flexión de las rodillas (3). Se han des-

crita también alteraciones internas en la articulación de la rodilla como la aplasia del ligamento cruzado anterior (17) con la consiguiente inestabilidad anterior (70), la existencia de un menisco discoideo (32) o la hipoplasia del septo sinovial intercondíleo (12,25). La artrografía de esta articulación (71) o la disección de especímenes post-mortem (22) han revelado la presencia de otras anomalías intraarticulares como paredes membranosas que dividen parcial o totalmente el espacio articular en compartimentos, o la existencia de un profundo surco intercondilar (3). Todas estas alteraciones producen trastornos funcionales precoces más o menos importantes (32), con sensación de debilidad en las piernas y caídas frecuentes (17,32), marcha claudicante o retrasada (2,11,17), etc. Además, pueden favorecer la aparición de una artropatía degenerativa precoz (8,12,13) que cursa con deformidad progresiva de la articulación (8) y dolor de intensidad variable (17,32). De cualquier forma, los episodios de luxación de la rótula hipoplásica son los que al final determinan toda la gravedad funcional del compromiso de la rodilla en esta enfermedad (17).

La displasia a nivel del codo es otro de los rasgos característicos de esta enfermedad y se presenta entre el 30 y el 90 % de los casos según los diferentes autores (3,5,17,32,37,72). La alteración más llamativa es la asimetría de la articulación, siendo hipoplásica la parte externa de la misma (cóndilo, epicóndilo y cabeza radial) (2-5,17,19,22,32,36,37,41,58,59,61,69,72), lo que provoca que la cabeza radial no esté contenida adecuadamente y tienda a subluxarse o luxarse totalmente en sentido posterior o postero-externo (2,4,5,14,17-19,21,32,35-39,53,58,59,61,62,64,69,72). Esta situación condiciona la deformación de ésta (18,22,37,41,53,61) que en ocasiones adopta una forma de hongo (43) o de maza (3). Por otra parte, esta disposición anómala de la cabeza radial puede traducirse clínicamente por una limitación de la movilidad articular (2,4,14,19,22,36,39,53,57,61,66), especialmente en lo que se refiere a la extensión del codo y a la pro-

no-supinación del antebrazo (2,5,17,32,35,64,72). Además, el codo adopta generalmente una deformidad en cúbito valgo (4,17,19,21,22,35,36,38,41,58,59,64,67), que hace que el cóndilo interno y la epitroclea sean con frecuencia prominentes (3,19,21,36,53,58,62). En ocasiones, aunque más raramente, puede observarse un aumento en el diámetro antero-posterior de la extremidad distal del húmero (43,58), un aplanamiento de la fosita olecraneana (3), un estrechamiento del cuello del radio (3) o una exóstosis en la apófisis coronoides (19,59,61,62,65).

Dentro de los signos cardinales que caracterizan a este síndrome, los cuernos ilíacos son el síntoma osteoarticular menos frecuente (14,22,37), encontrándose entre el 30 y el 66 % de los pacientes que sufren la enfermedad (14,32,64). Son unas proyecciones óseas piramidales o cónicas simétricas (2,5,9,12-14,17,26,29,32), aunque en ocasiones pueden presentarse también de forma asimétrica (26), que se sitúan en el centro de la cara externa de los huesos ilíacos (2,4,5,11-14,17-19,21,22,26,32,36-38,40,41,53,57,59,60,62,63,67,69). Proviene de un centro de osificación secundario (3,14), y pueden estar presentes y ser visibles desde el nacimiento (2,14) o algo después del mismo (64). Normalmente son palpables y se advierten como un abultamiento situado en la región glútea (2-4,9,17,43). Se localizan en la zona de inserción del músculo glúteo mediano (3,5,9), el cual al presentar una disposición anormal condiciona un incremento del valgo del cuello femoral, contribuyendo a la marcha de pato que a veces se da en la enfermedad (3). Su demostración radiográfica permite establecer con certeza el diagnóstico precoz, ya que son casi patognómicos de esta enfermedad (2,4,7,9,11-14,17-19,21,22,26,29,32,36-38,40,41,53,57,59,60,62,63,67,69). Sin embargo, no siempre son fáciles de reconocer en las radiografías convencionales, especialmente en niños pequeños (32). Normalmente cursan de forma asintomática y no suelen afectar el patrón de la marcha (2,9,12,13,17,26), aunque se ha descrito algún caso en el que se en-



contraba asociada su presencia con un cuadro de dolor ciático (43). Han sido descritas asimismo dentro de este síndrome otras alteraciones a nivel de la pelvis: acampanamiento de las crestas ilíacas (58-60,69), prominencia hacia fuera de la espina ilíaca antero-superior (22,59), presencia de crestas ilíacas con el borde superior recto (22) o muy prominente (4), diámetro transversal de la pelvis estrecho (37), pequeñas exóstosis púbicas (22,67), diástasis de la sínfisis pubiana (73), etc. Cuando coinciden en un mismo paciente los cuernos ilíacos, los salientes de las crestas ilíacas y las espinas ilíacas antero-superiores prominentes, el aspecto de la pelvis ha sido comparado con la forma de una oreja de elefante (4).

Además de los signos cardinales ya descritos, en esta enfermedad se pueden encontrar alteraciones esqueléticas en otras localizaciones. A nivel del raquis se han publicado casos de espondilolisis y espondilolistesis (5,7,17,32,43), anomalías lumbares congénitas (5,36,43), espina bífida (4,5,32,43,67), problemas de alineamiento como cifosis o escoliosis (5,17,21,22,32,34,43,59,69), etc. Otras malformaciones apuntadas en la bibliografía han sido el pectus carinatum (3,74) o la hipoplasia de la primera costilla bilateral (75).

Pueden observarse también alteraciones en la cintura escapular (5,17,28, 35). Se han descrito anomalías en la escápula como puede ser una disminución de tamaño del cuerpo de la misma (21,37,62), o una hipoplasia del acromion, que es de pequeño tamaño tanto en el plano antero-posterior como en el lateral (17,35); además, está deformado e inclinado hacia arriba en su borde externo (35). La cavidad glenoidea puede estar hipoplásica, aplanada y mal orientada, lo que origina en ocasiones una inestabilidad multidireccional del hombro (17,21,35,37,62). Un cambio descrito en ocasiones es la deformidad de la escápula que presenta un borde axilar ensanchado y más convexo de lo normal (2,18,58). Este hueso también puede adoptar una forma alada y con un acromion prominente (41,59,69). La clavícula puede estar poco

desarrollada en su tercio externo (17,35), o presentar los llamados cuernos claviculares (28). La cabeza humeral y las tuberosidades proximales de este hueso pueden ser pequeñas (58), o protruir hacia delante (21).

En la extremidad superior también se han descrito deformidades tipo Madelung dentro del cuadro malformativo de la enfermedad (41,59,60,76). También se ha citado la posibilidad de aparición de un cúbito corto (61) y algunas veces se ha observado una prominencia en sentido posterior de la apófisis estiloides cubital (18,21,57). Los huesos del carpo pueden encontrarse alineados posteriormente, dándole a la muñeca una forma cóncava (18). Además, el carpo puede adoptar una disposición en forma de "V" (37). Las apófisis estiloides del cúbito y el radio pueden ser hipoplásicas (14). Muy frecuentemente los dedos de las manos se presentan contracturados (4,21,39,53,61) o con flexibilidad limitada (62), aunque en algunos casos están en hiperextensión (36,59,66) y el pliegue dorsal de la articulación interfalángica distal está ausente (41). Algunos autores no han observado anomalías óseas en los dedos de las manos, pero sí que han detectado una laxitud de los ligamentos de las articulaciones metacarpo-falángicas e inter-falángicas (4). Se han aportado casos que presentaban el 5º dedo de la mano incurvado (21,63), o el dedo pulgar en resorte (14). También se han descrito casos con dedos y metacarpianos supernumerarios (3,14,19,36) y pacientes que presentaban una diferencia de tamaño entre el 2º y el 3er metacarpiano (19).

Entre las alteraciones que afectan a la articulación de la cadera, la coxa valga es relativamente frecuente (37,43,58,59). Otras anomalías también descritas dentro del síndrome son la luxación congénita de la cadera (4,17,58,59,73), la coxa vara (37), el ensanchamiento del cuello femoral (37) o la ausencia congénita del peroné (27). Puede observarse, asimismo, una prominencia excesiva del maleolo tibial (36), aunque en otros casos éste puede ser más corto (59). Son diversas las deformidades de los pies que pueden ocurrir dentro de este síndrome

(5,32,33), y entre ellas destacan el pie zambo o equino-varo congénito (2-4,12-14,16,30,32,59,77), el pie plano congénito por astrágalo vertical (pie en mecedora, pie convexo) (2,32), el pie abducto (3) y el pie talo valgo abducto (32), el pie plano calcáneo valgo (3,14,21,34,36,39,43,53,69), la articulación de tobillo esférica (34), la hipoplasia astragalina (32) y otras deformidades de los huesos del tarso (62), la rigidez del primer dedo del pie (61) y la subluxación lateral de la articulación tarso-metatarsiana (34), etc. Se han descrito, de igual forma, otras formas de artropatía, como la poliartropatía inflamatoria (1) o la artropatía por depósito de cristales de pirofosfato de calcio o hidroxapatita (78). El retraso de crecimiento y la disminución de la altura corporal es frecuente pero poco importante (17).

Al revisar la bibliografía, también se han encontrado referencias de casos de la enfermedad que presentaban defectos óseos en el cráneo (6), exóstosis interna en el hueso frontal (18) o prominencia externa de dicho hueso (53,59), cráneo-estenosis (14), etc. Otras anomalías relacionadas con el síndrome han sido el labio partido y el paladar hendido (79) y diversas malformaciones oculo-oto-nasales (80). Especialmente frecuentes y características son las alteraciones oculares en la enfermedad (3), destacando la heterocromía del iris, que muestra un halo interno más oscuro llamado anillo de Lester, por haber sido descrito por este autor en 1936 (58), y también mencionada por otros autores (2,4,5,32,37,63,81). Otras anomalías oculares apuntadas son la ceguera, la anisocoria, las cataratas congénitas y algunas alteraciones en los párpados (14,63,67). Farley y cols., en su trabajo publicado en 1999, comunicaron la existencia de glaucoma en los miembros de 3 generaciones de una familia que sufría esta enfermedad (56).

Además de las alteraciones óseas y ungueales, los cambios en los tejidos blandos son también significativos en esta enfermedad (9,59). La contractura de las partes blandas es característica (59), pudiendo afectar a diversas articulaciones y/o grupos

musculares: dedos de las manos, codos, caderas, cuádriceps, rodillas, etc. (12-14,36,53,59,66,82). Fidalgo Valdueza, en su trabajo publicado en 1973, comunicaba la existencia de una contractura del codo en flexión sin que hubiera una lesión a nivel óseo que la justificase, y achacaba tal deformidad a la contractura de las partes blandas circundantes (59). La presencia de pliegues membranosos a modo de sinequias entre el tórax y el brazo a nivel de la axila, o en la cara anterior del codo, en la fosa cubital, podría explicar la rigidez articular del hombro y del codo observada en estos pacientes (38,69), aunque algunos autores no creen en tal mecanismo (59). En algunos casos se ha descrito la existencia de una especie de brida de partes blandas en la cara anterior del codo a la que denominan pterigium antecubital, que provoca una contractura en flexión de esta articulación (10,79,82,83). La hipoplasia muscular es característica del síndrome (59), y afecta principalmente al cuádriceps (14,36,37,65,71), al deltoides (14,59,69) y al tríceps (14,59). En ocasiones puede observarse una aplasia de grupos musculares completos (2), como es el caso del cuádriceps (39). También puede asociarse al cuadro una atrofia muscular (5). La piel también suele encontrarse afectada en esta enfermedad. Gibbs y cols., en su trabajo publicado en 1964, comprobaron tras la biopsia y estudio histológico de un fragmento de piel de un paciente afecto de este síndrome, un exceso de fibras elásticas de forma comparativa con la piel normal (66). Otros autores, sin embargo, no encontraron alteraciones en sus respectivos estudios histológicos cutáneos (59,63,68). Otras alteraciones observadas en la piel de pacientes con esta enfermedad son los angiomatos cutáneos, las queratosis, la hipertrichosis y la alopecia (22,38,67). Finalmente, el síndrome de nail-patella se ha visto asociado en ocasiones con hiperhidrosis palmar y plantar (24).

Esta enfermedad suele verse acompañada de afectación renal (displasia renal), que es un rasgo frecuente y tal vez el más importante de la misma (1,4,9,12,13,22,23,

32,38,67,82,84,85), aunque existen casos publicados que no presentaban dicha lesión (56). Aparece entre el 30 y el 42 % de los pacientes diagnosticados de este síndrome (14,82,84). Diversos autores realizaron análisis de orina en pacientes con esta enfermedad, confirmando la existencia de una alteración renal en los mismos (14,19,22,59,67,69). La manifestación más frecuente suele ser una proteinuria (2,10,12-14,22,32,34,38,42,67,82,84,85), generalmente asintomática (2,14,82,86), que puede darse en un 50 % de los casos (32), o una hematuria microscópica de evolución crónica que habitualmente cursa sin deterioro de la función renal (2,14,82). En ocasiones puede observarse hipertensión arterial (42). El 25 % de los casos que presentaron proteinuria, evolucionaron a una insuficiencia renal crónica (2,5,22,64,67,85); por este motivo, debe considerarse a la nefropatía como el principal factor pronóstico de esta enfermedad (2,5,22,67,85) y debe realizarse una vigilancia periódica de la función renal en todos los pacientes afectados de este síndrome (2,17,67). Gubler y cols., en su trabajo publicado en 1990, presentaron casos de inicio precoz y de evolución progresiva, cuyos signos clínicos fueron hipertensión arterial, síntomas extrarenales hematológicos y pulmonares, etc. En uno de sus pacientes, se observó un síndrome urémico hemolítico con trombomicroangiopatía que dio como resultado un fallo renal permanente (85). Se ha aportado algún caso en la bibliografía en el que se asociaba a toda la serie de rasgos característicos de la enfermedad una malformación de las vías urinarias (duplicación de uréteres) (17). El estudio histológico de la biopsia renal por algunos autores daba como resultado una glomerulonefritis inespecífica proliferativa mesangial que afectaba tanto a la función glomerular como a la tubular (10,38,63,66-68), o una glomerulosclerosis focal segmentaria (42). Con el microscopio electrónico se ha encontrado un engrosamiento característico de la membrana basal del glomérulo (5,17,42,85) y una proliferación fibrosa intersticial (17). Puede detectarse también la existencia de depósitos de co-

lágeno en dicha membrana basal, que son patognomónicos de la enfermedad y pueden observarse incluso en pacientes con función renal normal (1,85,86). En base a los hallazgos encontrados, se ha postulado la posibilidad de que exista una anomalía subyacente del tejido colágeno que actúe como un factor desencadenante de la producción de cambios inmuno-inflamatorios (1,23). También se ha apuntado que dicha lesión glomerular pueda ser debida a un proceso metabólico anormal de las fibras de colágena en el glomérulo (22,63,86). Algunos autores han observado la existencia de un síndrome de Plummer-Vinson con disfagia y anemia hipocrómica en pacientes diagnosticados de síndrome de nail-patella (2,4,43). Fidalgo Valdueza, en su trabajo de 1973, describió algún caso que presentaba niveles bajos de hierro sérico sin cambios en la hemoglobina y lo consideró como otro estigma del síndrome que tratamos (59). En general, pero teniendo en cuenta la influencia de la displasia renal como factor pronóstico, la evolución de la enfermedad suele ser favorable. En el niño, la alteración rotuliana puede condicionar retraso o dificultad para realizar la marcha. En el adulto, pueden surgir complicaciones artrósicas en codos y rodillas que en ocasiones precisan tratamiento (3).

Por lo que se refiere al tratamiento de esta enfermedad, no hay uno específico para la misma, y éste debe ser sintomático y dirigido a cualquiera de los rasgos clínicos que caracterizan al síndrome (4). Los casos de luxación recidivante de la rótula hipoplásica pueden ser tratados mediante liberación quirúrgica y realineación del aparato extensor (16,17), bien a nivel proximal realizando una plastia de cuádriceps (4,11,25), bien a nivel distal efectuando una transposición medial de la tuberosidad anterior de la tibia y del tendón rotuliano (17), o combinando ambos tipos de procedimiento (proximal y distal) (5,16). Beguiristain y cols., en su trabajo publicado en el año 2003, aportaron 5 casos de síndrome de nail-patella con afectación de la rodilla. En 4 de ellos, el tratamiento consistió en una rea-lineación proximal mediante plastia de cuádriceps, siendo

correcto el resultado funcional final utilizando el sistema de evaluación de Insall. El 5º caso que aportaron (el de más edad), fue tratado con una patelectomía debido a la severa artrosis fémoro-patelar que presentaba el paciente en el momento en que acudió a consulta (11). Marumo y cols. presentaron un paciente con síndrome de nail-patella en el que se asociaba una luxación congénita permanente de rótula que fue tratada quirúrgicamente con éxito utilizando un método de Stanisavljevic modificado. Durante la intervención procedieron a la reducción de la rótula luxada, siguiendo con un alargamiento en Z del músculo recto anterior y una transposición medial de la tuberosidad tibial anterior. El resultado fue bueno, consiguiéndose una alineación estable y correcta del aparato extensor y una mejoría notable del aspecto de la marcha (87).

Otro problema a tratar a nivel de la rodilla es la contractura en flexión y la actitud flexa de la misma (3,16). Para corregir esta deformidad se debe proceder a la reconstrucción del aparato extensor realizando para dicho fin una transposición de la inserción muscular del bíceps crural y del semitendinoso a la cara anterior de la tibia (3). Además, para conseguir corregir la actitud flexa recomiendan realizar una capsulotomía posterior a través de una incisión poplítea en Z (3,16), a la que asocian una sección de la cintilla ileo-tibial (3). En algunos casos puede ser preciso realizar osteotomías femorales para conseguir corregir las deformidades residuales (16). También puede ser necesaria la corrección de la inclinación anómala del platillo tibial (16). Cuando existen signos de inestabilidad articular en la rodilla, pueden requerirse soluciones quirúrgicas para tratar dicha alteración (16). La deformidad en valgo de la rodilla que a veces se observa en esta enfermedad puede ser susceptible de tratamiento conservador mediante el uso de ortesis (7), aunque en ocasiones puede precisar también de tratamiento quirúrgico (16). Lachiewicz y Herndon, en su trabajo publicado en 1997, aportaron un caso de síndrome de nail-patella que presentaba una artropatía degenerativa severa de la rodilla que fue tra-

tada quirúrgicamente implantándosele una prótesis total en dicha articulación (8).

A nivel de la extremidad superior algunos autores han propuesto ciertos gestos quirúrgicos para corregir determinadas alteraciones que acompañan al síndrome. Song y cols. aportaron un pterigium antecubital en un paciente con síndrome de nail-patella, que fue tratado quirúrgicamente por el método de Ilizarov, con un resultado funcional pobre debido a la recurrencia precoz de la contractura en flexión del codo (83). La resección de la cabeza radial ha sido un tratamiento efectivo en algunas ocasiones para aliviar las molestias relacionadas con la displasia del codo y para eliminar la prominencia en la zona provocada por la cabeza del radio luxada en sentido posterior. Esta técnica, por el contrario, no ha tenido un efecto positivo sobre la flexo-extensión del codo y la prono-supinación del antebrazo (25). Para otros autores, las intervenciones quirúrgicas a nivel del codo sólo estuvieron indicadas raramente (16).

Por lo que se refiere a la extremidad inferior, en 24 de los casos revisados por Guidera y cols., se realizaron intervenciones quirúrgicas para corregir determinadas deformidades en el tobillo y en el pie. Entre éstas, las liberaciones postero-mediales del pie tuvieron en general unos buenos resultados (16). Los cuernos ilíacos no precisan normalmente de medidas quirúrgicas pues no suelen dar sintomatología dolorosa o de otra índole (9,12,13,17). Sin embargo, Gómez-Castresana y cols., en su trabajo publicado en 1983, aportaron un caso que presentaba un cuerno a nivel de sacro que se asociaba a un cuadro de dolor ciático. Para su tratamiento se procedió a la resección de dicho saliente óseo así como del cuerno ilíaco del mismo lado. Durante la intervención se descubrió una compresión del nervio ciático producida por una fascia situada bajo el músculo glúteo mayor que discurría en dirección caudal y externa desde la espina ilíaca postero-superior hacia el trocánter mayor. Ante este hallazgo, se practicó la sección de dicha fascia que condicionó la descompresión del nervio afectado y la desaparición del dolor ciático de modo definitivo (43).

## Bibliografía

1. **Croock AD, Bashar Kahaleh M, Powers JM.** Vasculitis and renal disease in nail-patella syndrome: case report and literature review. *Ann Rheum Dis* 1987; 46:562-5.
2. **Sanchis Alfonso V, Martín Benlloch JA, Maruenda Paulino JI, Gascó Gómez de Membrillera J.** Síndrome uña-rótula. Aportación de un caso. *Rev Ortop Traumatol* 1991; 35-IB:89-92.
3. **Ballesteros Massó R, Chacón Castillo M, Díaz Faes J.** Síndrome onico-patelar (osteo-onico displasia). *Rev Ortop Traumatol* 1997; 41:301-4.
4. **Tachdjian MO.** *Ortopedia Pediátrica. Tomo I.* México: Nueva Editorial Inter-americana. 1976; 253-60.
5. **Pina Medina A, Aracil Silvestre J, Gisbert Vicens J.** Síndrome uña-rótula. *Rev Esp Cir Osteoart* 1992; 27:111-6.
6. **Kumar PD, Sasidharan PK, Vasu CK, Ambujakshan VP.** Nail-patella syndrome with some unusual features. *J Assoc Physicians India* 1990; 38:864-6.
7. **Letts M.** Hereditary onycho-osteodysplasia (nail-patella syndrome). A three-generation familial study. *Orthop Rev* 1991; 20:267-72.
8. **Lachiewicz PF, Herndon CD.** Total knee arthroplasty for osteoarthritis in hereditary onycho-osteodysplasia (nail-patella syndrome): a case report. *Am J Orthop* 1997; 26:129-30.
9. **Goshen E, Schwartz A, Zilka LR, Zwas ST.** Bilateral accessory iliac horns: pathognomonic findings in Nail-patella syndrome. Scintigraphic evidence on bone scan. *Clin Nucl Med* 2000; 25:476-7.
10. **Lee JJ, Chiu YW, Kuo YT, Chen HC, Hwang ASJ.** Nail-patella syndrome with renal involvement and antecubital pterygia. *J Formos Med Assoc* 2002; 101:655-60.
11. **Beguiristain JL, de Rada PD, Barriga A.** Nail-patella syndrome: long term evolution. *J Pediatr Orthop B* 2003; 12:13-6.
12. **Beaty JH, Warner WC, Canale ST.** Deformidades congénitas de la rodilla. En "Ortopedia. Tomo II". Editado por Fitzgerald RH, Kaufer H y Malkani AL. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 2004, p.1636-44.
13. **Warner WC Jr, Canale ST, Beaty JH.** Deformidades congénitas de la rodilla. En "Insall & Scott. Rodilla". Editado por Insall JN y Scott WN. Madrid: Marbán Libros S.L., 2004, p. 1337-55.
14. **Beals RK, Eckhardt AL.** Hereditary onycho-osteodysplasia (Nail-patella syndrome). A report of nine kindreds. *J Bone Joint Surg* 1969; 51A:505-16.
15. **Wynne-Davies R, Gormley J.** The prevalence of skeletal dysplasias. An estimate of their minimum frequency and the number of patients requiring orthopaedic care. *J Bone Joint Surg* 1985; 67-B:133-7.
16. **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.
17. **Mallet JF.** Malformations congénitales de l'appareil extenseur du genou. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris-France), Appareil locomoteur*, 1994; 15-230-A-10.
18. **Mino RA, Mino VH, Livingstone RG.** Osseous dysplasia and dystrophy of the nails. Review of the literature and report of a case. *A J R* 1948; 60:633-41.
19. **Duncan JG, Souter WA.** Hereditary onycho-osteodysplasia. The nail-patella syndrome. *J Bone Joint Surg* 1963; 45-B:242-57.
20. **Little EM.** Congenital absence or delayed development of the patella. *Lancet* 1897; 2:781.
21. **McCluskey KA.** The nail-patella syndrome: (hereditary onycho-meso-dys-plasia). *Can J Surg* 1961; 4:192-204.
22. **Darlington D, Hawkins CF.** Nail-patella syndrome with iliac horns and hereditary nephropathy. Necropsy report and anatomical dissection. *J Bone Joint Surg* 1967; 49B:164-74.
23. **Pussell BA, Charlesworth JA, MacDonald GJ, de C Baker W.** The Nail Patella syndrome. A report of a family. *Aust N Z J Med* 1977; 7:20-3.
24. **Pechman KJ, Bergfeld WF.** Palmar-plantar hyperhidrosis occurring in a kindred with nail-patella syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3:627-32.
25. **Yakish SD, Fu FH.** Long-term follow-up of the treatment of a family with nail-patella syndrome. *J Pediatr Orthop* 1983; 3:360-3.
26. **Reed D, Nichols DM.** Computed tomography of "iliac horns" in hereditary osteoonychodysplasia (nail-patella syndrome). *Pediatr Radiol* 1987; 17:168-9.
27. **Banskota AK, Mayo-Smith W, Rajbhandari S, Rosenthal DI.** Case report 548: Nail-patella syndrome (hereditary onycho-osteodysplasia) with congenital absence of the fibulae. *Skeletal Radiol* 1989; 18:318-21.
28. **Yarali HN, Erden GA, Karaarslan F, Bilgic SC, Cumhur T.** Clavicular horn: another bony projection in nail-patella syndrome. *Pediatr Radiol* 1995; 25:549-50.
29. **Karabulut N, Ariyurek M, Erol C, Tacal T, Balkanci F.** Imaging of "iliac horns" in nail-patella syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20:530-1.
30. **Griffiths JC, MacPherson DA.** Hereditary onycho-osteodysplasia associated with club foot. *Scott Med J* 1964; 38:474-81.
31. **Cowell HR.** Hereditary onycho-osteodysplasia. Report of a kindred with dysplasia of the fifth finger. *Clin Orthop* 1971; 76:43-53.
32. **Alain JL, Rigault P.** Faits cliniques. Onycho-arthrodysplasie héréditaire. *Rev Chir Orthop* 1972; 58:623-8.
33. **Fiedler BS, De Smet AA, Kling TF Jr, Fisher DR.** Foot deformity in hereditary onycho-osteodysplasia. *Can Assoc Radiol J* 1987; 38:305-8.
34. **Loomer RL.** Shoulder girdle dysplasia associated with nail patella syndrome. A case report and literature review. *Clin Orthop* 1989; 238:112-6.
35. **Love WH, Beiler DD.** Osteo-onychodysplasia. *J Bone Joint Surg* 1957; 39A:645-50.
36. **Carbonara P, Alpert M.** Hereditary osteo-onychodysplasia (HOOD). *Am J Med Sci* 1964; 248:139-51.
37. **Brixey AM Jr, Burke RM.** Arthro-onychodysplasia; hereditary syndrome involving deformity of head of radius, absence of patella, posterior iliac spurs, dystrophy of finger nails. *Am J Med* 1950; 8:738-44.
38. **Maini PS, Mittal RL.** Hereditary onycho-oste-arthrodysplasia. *J Bone Joint Surg* 1966; 48A:924-30.
39. **Fong EE.** Iliac horns (symmetrical bilateral central posterior iliac process). A case report. *Radiology* 1946; 47:517-8.
40. **Duthie RB, Hecht F.** The inheritance and development of the nail-patella syndrome. *J Bone Joint Surg* 1963; 45B:259-67.
41. **Kolhe N, Stoves J, Will EJ, Hartley B.** Nail-patella syndrome. Renal and musculo-skeletal features. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:169-70.
42. **Gómez-Castresana F, García Otero A, Rico Lenza H, Vázquez Herrero C, López Alonso A.** Osteo-onicodisplasia



- hereditaria como causa de dolor ciático. Presentación de un caso en una familia con afectación de tres miembros y revisión de la literatura. *Rev Ortop Traumatol* 1983; 27-IB:213-28.
- 43. Aschner B.** A typical hereditary syndrome. *J A M A* 1934; 102:2417-20.
- 44. Renwick JH, Izott M.** Some genetical parameters of the nail-patella locus. *Ann Hum Genet* 1965; 28:369.
- 45. Looij BJ Jr, te Slaa RL, Hogewind BL, van de Kamp JJ.** Genetic counselling in hereditary osteo-onychodysplasia (HOOD, nail patella syndrome) with nephropathy. *J Med Genet* 1988; 25:682-6.
- 46. Renwick JH, Lawler SD.** Genetical linkage between the ABO and nail-patella loci. *Ann Hum Genet* 1955; 19:312-31.
- 47. Jameson RJ, Lawler SD, Renwick JH.** Nail-patella syndrome:clinical and linkage data on family G. *Ann Hum Genet* 1956; 20:348-60.
- 48. Renwick JH.** Nail-patella syndrome:evidence for modification by alleles at the main locus. *Ann Hum Genet* 1956; 21:159-69.
- 49. Lawler SD, Renwick JH, Wilder-Vanck LS.** Further families showing linkage between the ABO and nail-patella loci, with no evidence of heterogeneity. *Ann Hum Genet* 1957; 21:410-9.
- 50. Dreyer SD, Zhou G, Baldini A, Winterpacht A, Zabel B, Cole W, John-son RL, Lee B.** Mutations in LMX1B cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia in nail patella syndrome. *Nat Genet* 1998; 19:47-50.
- 51. Morello R, Zhou G, Dreyer SD, Harvey SJ, Ninomiya Y, Thorne PS, Miner JH, Cole W, Winterpacht A, Zabel B, Oberg KC, Lee B.** Regulation of glomerular basement membrane collagen expression by LMX1B contributes to renal disease in nail patella syndrome. *Nat Genet* 2001; 27:205-8.
- 52. Aggarwal ND, Mittal RL.** Nail-Patella syndrome. Study of an affected family. *J Bone Joint Surg* 1970; 52B:29-35.
- 53. McKusick VA.** The human gene map, 20 October 1982. *Clin Genet* 1982; 22:360-91.
- 54. Garces MA, Muraskas JK, Muraskas EK, Abdel-Hameed MF.** Hereditary onycho-osteo-dysplasia (HOOD syndrome): report of two cases. *Skeletal Radiol* 1982; 8:55-8.
- 55. Farley FA, Lichter PR, Downs CA, McIntosh I, Vollrath D, Richards JE.** An orthopaedic scoring system for nail-patella syndrome and application to a kindred with variable expressivity and glaucoma. *J Pediatr Orthop* 1999; 19:624-31.
- 56. Karno ML.** The iliac horn syndrome. A case report. *Am J Orthop* 1962; 44A:1435-8.
- 57. Lester AM.** A familial dyschondroplasia associated with anonychia and other deformities. *Lancet* 1936; 1:1519-21.
- 58. Fidalgo Valdueza A.** The nail-patella syndrome. A report of three families. *J Bone Joint Surg* 1973; 55B:145-62.
- 59. Thompson EA, Walker ET, Weens MS.** "Iliac horns". *Radiology* 1949; 53:88-92.
- 60. Wildervanck LS.** Hereditary congenital abnormalities of the elbows, knees, and nails in five generation. *Acta Radiol* 1950; 33:41-8.
- 61. Elliott KA, Elliott GB, Kindrachuk WH.** The "radial subluxation-fingernail defect-absent patella" syndrome. Observations on its nature. *Am J Roent-genol* 1962; 87:1067-74.
- 62. Silverman ME, Goodman RM, Cuppage FE.** The Nail-Patella syndrome. Clinical findings and ultrastructural observations in the kidney. *Arch In-tern Med* 1967; 120:68-74.
- 63. Downey N.** A case report of an Irish family displaying nail-patella syndrome. *Ir J Med Sci* 1993; 162:86-7.
- 64. Sever JW.** Hereditary arthrodysplasia associated with dystrophy of the nails. *N Eng J Med* 1938; 219:87-9.
- 65. Gibbs RC, Berczeller PH, Hyman AB.** Nail-patella-elbow syndrome. *Arch Dermatol* 1964; 89:196-9.
- 66. Hawkins CF, Smith OE.** Renal dysplasia in a family with multiple hereditary abnormalities including iliac horns. *Lancet* 1950; 1:803-8.
- 67. Norton LA, Mescon H.** Nail-patella-elbow syndrome. *Arch Dermatol* 1968; 98:372-4.
- 68. Hybbinette CH.** The nail-patella-elbow syndrome. A case report. *Acta Orthop Scand* 1975; 46:593-600.
- 69. Mavrodontidis AN, Zalavras CG, Papadonikolakis A, Soucacos PN.** Bi-lateral absence of the patella in nail-patella syndrome:delayed presentation with anterior knee instability. *Arthroscopy* 2004; 20:89-93.
- 70. Nickerson SH.** Pathology of the anomalies found in knee joints. *A J R* 1945; 53:213-29.
- 71. Nuñez ME, Vega ML, Sarria A, Villavieja JL, Bueno M.** Síndrome de los cuernos iliacos. *An Esp Pediatr* 1984; 21:244-9.
- 72. Jacofsky DJ, Stans AA, Lindor NM.** Bilateral hip dislocation and pubic diastasis in familial nail-patella syndrome. *Orthopedics* 2003; 26:329-30.
- 73. Carey M, Woods S, Quinlan H.** Onycho-osteodysplasia (the nail-patella syndrome) with pectus carinatum. Report of a family. *J Ir Med Assoc* 1967; 60:455-60.
- 74. Green ST, Natarajan S.** Bilateral first-rib hypoplasia:a new feature of the nail-patella syndrome. *Dermatologica* 1986; 172:323-5.
- 75. Ioan DM, Maximilian C, Fryns JP.** Madelung deformity as a pathognomonic feature of the onycho-osteodysplasia syndrome. *Genet Couns* 1992; 3:25-9.
- 76. Match RM.** Onycho-osteo-arthrodysplasia with equinovarus. Study of affected family. *N Y State J Med* 1973; 73:1105-7.
- 77. Papadakos VT, Swan A, Bhalla AK.** Nail-patella syndrome associated with mixed crystal deposition arthropathy. *Clin Rheumatol* 1992; 11:413-5.
- 78. Richieri-Costa A.** Antecubital pterygium and cleft lip/palate presenting as signs of the nail-patella syndrome:report of a Brazilian family. *Am J Med Genet* 1991; 38:9-12.
- 79. Leiba S, Grunebaum M, Savir H, Ber A.** Oculootonasal malformations associated with osteonychodysplasia. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975; 11:67-73.
- 80. Ruiz de la Cuesta Madruga F, García Zapata J, Giménez Ruiz L, Díaz Bonmati R.** Síndrome uña-rótula. Presentación de un caso operado. Revisión de la literatura. *Rev Esp Cir Osteoart* 1985; 20:229-37
- 81. Rizzo R, Pavone L, Micali G, Hall JG.** Familial bilateral antecubital pterygia with severe renal involvement in nail-patella syndrome. *Clin Genet* 1993; 44:1-7.
- 82. Song HR, Cho SH, Koo KH, Jung ST, Shin HS.** Treatment of antecubital pterygium in the nail-patella syndrome. *J Pediatr Orthop* 1998; 7B:27-31.
- 83. Browning MC, Weidner N, Lorentz WB.** Renal histopathology of the nail-patella syndrome in a two-year-old boy. *Clin Nephrol* 1988; 29:210-3.
- 84. Gubler MC, Dommergues JP, Furioli J, Foulard M, Bensman A, Boccon-Gibod L, Broyer M, Habib R.** Syndrome de Nail-Patella sans atteinte extra-rénale. Une nouvelle néphropathie héréditaire glomérulaire. *Ann* 1990; 37:78-82.
- 85. Taguchi T, Takebayashi S, Nishimura M, Tsuru N.** Nephropathy of nail-patella syndrome. *Ultrastruct Pathol* 1988; 12:175-83.
- 86. Marumo K, Fujii K, Tanaka T, Takeuchi H, Saito H, Koyano Y.** Surgical management of congenital permanent dislocation of the patella in nail patella syndrome by Stanislavljevic procedure. *J Orthop Sci* 1999; 4:446-9.