



CARTA CLÍNICA

Síndrome de Hadju-Cheney. A propósito de un nuevo caso y revisión de la literatura



Hadju-Cheney syndrome, case report and bibliographic review

Presentamos el caso de una mujer de 48 años de edad, natural de Rusia. Dentro de sus antecedentes patológicos destaca cáncer de mama con receptores hormonales y Her2 positivos que requirió mastectomía con linfadenectomía y tratamiento con inhibidores de la aromatasa. Ha presentado desde su infancia distintas fracturas en las extremidades, mayormente debido a traumatismos de poca importancia, requiriendo en una oportunidad artrodesis en la muñeca izquierda. También ha presentado pérdida de varias piezas dentarias de manera prematura a través de los años. En su país trabajó durante más de una década en una fábrica militar, donde niega haber tenido contacto con cloruro de vinilo u otras sustancias tóxicas. Actualmente trabaja como vigilante de seguridad. Tiene 2 hijos, sanos, con crecimiento normal. No presenta antecedentes heredofamiliares de relevancia.

Consulta a su médico de familia por deformidad progresiva en ambas manos y pies de más de 20 años de evolución, asociada en ocasiones a dolor de características mecánicas. En la exploración física presenta, tanto en las manos como en los pies, dedos cortos y anchos con marcada hiperlaxitud en las articulaciones interfalángicas. A nivel craneofacial se observa hipertelorismo leve, surco nasolabial alargado e implantación baja de las orejas.

Se realiza analítica de sangre, que muestra hemograma dentro de la normalidad, VSG 12 mm, PCR 6,7 mg/l; factor reumatoide, ANA, HLA-B27 y anticuerpos anti-péptido citrulinado negativos. Se realizan radiografías que evidencian acroosteólisis en las falanges distales de las manos y los pies (figs. 1 y 2). La paciente es derivada al servicio de reumatología para su valoración. Se complementa analítica con calcio, fósforo, calcidiol, PTH, hormonas tiroideas, marcadores tumorales y proteinograma, no observándose alteraciones. Se realiza capilaroscopia, que es normal, y se solicita electromiograma para descartar polineuropatía, que tampoco muestra hallazgos patológicos. Se realiza densitometría, donde presenta marcada osteoporosis lumbar, iniciándose tratamiento con bifosfonatos. Basándonos en



Figura 1 Se muestran las manos de la paciente, las cuales presentan dedos acortados, anchos y con pseudoacropaquias, y su correspondiente radiografía, donde puede observarse acroosteólisis de las falanges distales.



Figura 2 Imagen que muestra los pies de la paciente y su radiografía. Al igual que en las manos, nótense el acortamiento de los dedos afectados y la acroosteólisis de las falanges distales.

su historia clínica, los hallazgos en la exploración física y las pruebas complementarias se orienta el diagnóstico como posible síndrome de Hadju-Cheney (SHC), solicitándose prueba de secuenciación genética en su centro de referencia, que informa de la identificación de mutación heterocigota en el gen NOTCH2, compatible con dicho diagnóstico.

El SHC o artro-dento-osteodisplasia es una rara enfermedad genética del tejido conectivo caracterizada, entre otras manifestaciones, por resorción ósea progresiva de las falanges distales (de manos y pies), osteoporosis generalizada, alteraciones craneofaciales y dentales, talla baja progresiva y asociación ocasional con anomalías renales. Fue descrito por primera vez por N. Hajdu en 1948 y estudiado más ampliamente por D. Cheney en 1965. Presenta un patrón de herencia autosómico dominante, aunque la mayoría de los casos informados se han presentado de forma esporádica¹ (como es el caso de nuestra paciente). Tiene una prevalencia < 1/1.000.000, habiéndose descrito hasta la fecha menos de 100 casos confirmados².

El SHC se produce debido a mutaciones heterocigóticas en el gen NOTCH2³, ubicado en el cromosoma 1p13-p11. Este gen codifica proteínas transmembrana (receptores Notch2), cuya señalización desempeña una importante función en el desarrollo esquelético, la diferenciación de tejidos y la remodelación y mantenimiento de la homeostasis ósea⁴. Dichas mutaciones se producen en el exón 34, aguas arriba de las secuencias que codifican el dominio prolina (P), ácido glutámico (E), serina (S) y treonina (T) (PEST⁵), el cual tiene como función la degradación y reciclaje de proteínas. Por consiguiente, estas mutaciones generan proteínas Notch2 sin dominio PEST, lo que produce la acumulación de una proteína Notch2 truncada y estable, y el incremento anómalo de la señalización NOTCH en múltiples tejidos. A nivel esquelético esto provocaría una excesiva actividad osteoclástica y un impacto negativo en la formación de hueso, lo que ocasionaría el déficit en la densidad ósea y las manifestaciones clínicas características⁶.

Debido a la variabilidad en la expresión de NOTCH2, podemos encontrar pacientes con SHC que presenten diferentes características fenotípicas entre sí, como también un amplio espectro de presentaciones clínicas. Su progresión es dependiente de la edad, empeorando gradualmente con el paso de los años, presentando cambios desde la primera infancia hasta la edad adulta tardía^{7,8}. Los pacientes suelen presentar un aspecto normal al nacimiento y durante la infancia; sin embargo, pueden presentar anomalías faciales leves, como micrognatia o implantación baja de las orejas. A medida que crecen van desarrollando alteraciones craneofaciales relativamente características, más evidentes durante la juventud y la adultez, pudiendo presentar, entre otras, rasgos faciales toscos, hipertelorismo, epicantus, filum alargado, sinofridia, cabello áspero y batrocefalia^{2,7-9}. También pueden presentar huesos wormianos, ausencia de senos frontales y silla turca alargada. Dentro de las anomalías dentales destacan la pérdida prematura de dientes y periodontitis.

La acroosteólisis de las falanges distales comienza a manifestarse desde la niñez. Puede presentarse asociada a síntomas inflamatorios, como dolor y edema. Con el

paso del tiempo los pacientes presentan progresivamente dedos cortos y anchos, pseudoacropaquias e hiperlaxitud articular^{1,7-9}.

La osteoporosis se presenta desde la infancia, siendo notablemente progresiva entre la adolescencia tardía y la edad adulta⁷, aumentando considerablemente el riesgo de fracturas tanto vertebrales como de huesos largos. Además, pueden presentarse otras alteraciones vertebrales como cifosis y escoliosis, que pueden ocasionar deformidades torácicas, las cuales en casos graves aumentan el riesgo de infecciones respiratorias o provocan trastornos ventilatorios restrictivos². Por otra parte, estos pacientes suelen presentar talla baja, habitualmente progresiva, debido a compresión vertebral. Asimismo, algunos pacientes pueden presentar debilidad ósea en la unión cráneo-vertebral, lo que puede originar platibasia e invaginación basilar, ocasionando complicaciones neurológicas¹.

También se han asociado a SHC diversas manifestaciones congénitas como ductus arterioso persistente, valvulopatías, hipoacusia, malrotación intestinal y quistes renales. Como se ha dicho, la señalización Notch desempeña un papel importante en la diferenciación de tejidos, lo que podría explicar esta variedad de defectos congénitos. Existe un subgrupo de pacientes con SHC a destacar, son los que presentan «síndrome de peroné serpantino-riñón poliquístico», una grave manifestación caracterizada por presentar perones y radios incurvados, en asociación con quistes renales congénitos¹⁰.

El diagnóstico se basa en las alteraciones presentes en la exploración física (los criterios diagnósticos de Brennan y Pauli pueden resultar de utilidad)⁷ y los hallazgos radiológicos, aunque debe confirmarse mediante la detección molecular de variantes patogénicas del gen NOTCH2.

El diagnóstico diferencial incluye, entre otros, síndromes genéticos con acroosteólisis como la picnodisostosis o la displasia mandibuloacral, así como la insensibilidad congénita al dolor, exposición a tóxicos como el cloruro de vinilo, osteogénesis imperfecta, hiperparatiroidismo, progeria y trastornos que causan deterioro de los nervios periféricos (pudiendo originar acroosteólisis), como lepra o siringomelia.

Actualmente no existe un tratamiento específico para el SHC, debiendo realizarse un manejo enfocado en las manifestaciones clínicas y las complicaciones asociadas. Es habitual la indicación de fármacos antirresortivos como los bifosfonatos o el denosumab para el tratamiento de la osteoporosis, aunque no hay suficiente evidencia sobre su eficacia¹². Por otra parte, es particularmente importante que estos pacientes mantengan una correcta salud bucal y controles odontológicos.

El pronóstico depende de la evolución degenerativa de cada paciente y de las complicaciones que puedan aparecer. La osteoporosis generalizada y el desarrollo de la acroosteólisis pueden provocar fracturas y dependencia para las actividades de la vida cotidiana, causando una morbilidad significativa. El pronóstico lógicamente empeora ante complicaciones como la invaginación basilar, o deformidades torácicas que provoquen restricción ventilatoria. Sin embargo, la esperanza de vida de los pacientes con SHC no parece por lo general verse seriamente afectada.

Conflictos de intereses

Todos los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Canalis E, Zanotti S. Hajdu-Cheney syndrome: A review. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:200, <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-014-0200-y>. PMID: 25491639; PMCID: PMC4269900.
2. Cortés-Martín J, Díaz-Rodríguez L, Piqueras-Sola B, Rodríguez-Blanque R, Bermejo-Fernández A, Sánchez-García JC. Hajdu-Cheney syndrome: A systematic review of the literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:6174, <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17176174>. PMID: 32854429; PMCID: PMC7504254.
3. Zhao W, Petit E, Gafni RI, Collins MT, Robey PG, Seton M, et al. Mutations in NOTCH2 in patients with Hajdu-Cheney syndrome. *Osteoporos Int.* 2013;24:2275–81, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-013-2298-5>. Epub 2013 Feb 7: PMID: 23389697; PMCID: PMC4037401.
4. Zanotti S, Canalis E. Notch and the skeleton. *Mol Cell Biol.* 2010;30:886–96, <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.01285-09>. Epub 2009 Dec 7: PMID: 19995916; PMCID: PMC2815558.
5. Simpson MA, Irving MD, Asilmaz E, Gray MJ, Dafou D, Elmslie FV, et al. Mutations in NOTCH2 cause Hajdu-Cheney syndrome, a disorder of severe and progressive bone loss. *Nat Genet.* 2011;43:303–5, <http://dx.doi.org/10.1038/ng.779>. PMID: 21378985.
6. Zanotti S, Canalis E. Notch regulation of bone development and remodeling and related skeletal disorders. *Calcif Tissue Int.* 2012;90:69–75, <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-011-9541-x>. Epub 2011 Oct 16: PMID: 22002679; PMCID: PMC3272107.
7. Brennan AM, Pauli RM. Hajdu-Cheney syndrome: evolution of phenotype and clinical problems. *Am J Med Genet.* 2001;100:292–310. DOI: 10.1002/1096-8628(20010515)100:4<292::aid-ajmg1308>3.0.co;2-4. PMID: 11343321.
8. Descartes M, Rojneangnit K, Cole L, Sutton A, Morgan SL, Patry L, et al. Hajdu-Cheney syndrome: phenotypical progression with de-novo NOTCH2 mutation. *Clin Dysmorphol.* 2014;23:88–94, <http://dx.doi.org/10.1097/MCD.000000000000034>. PMID: 24608068.
9. Palav S, Vernekar J, Pereira S, Desai A. Hajdu-Cheney syndrome: A case report with review of literature. *J Radiol Case Rep.* 2014;8:1–8, <http://dx.doi.org/10.3941/jrcr.v8i9.1833>. PMID: 25426244; PMCID: PMC4242121.
10. Gray MJ, Kim CA, Bertola DR, Arantes PR, Stewart H, Simpson MA, et al. Serpentine fibula polycystic kidney syndrome is part of the phenotypic spectrum of Hajdu-Cheney syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2012;20:122–4, <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2011.125>. Epub 2011 Jun 29: PMID: 21712856; PMCID: PMC3234501.
- O. Villarreal ^{a,*}, A. Comerma Méndez ^a, E. Armengol Pérez ^b, X. González Giménez ^b y L. Farran Ortega ^b

^a Medicina de Familia, ABS Torroella de Montgrí-SSIBE, Torroella de Montgrí, Gerona, España

^b Reumatología, Hospital de Palamós-SSIBE, Palamós, Gerona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ovillarreal@ssibe.cat (O. Villarreal).