



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Caso clínico

Acroosteólisis y dismorfia facial: un nuevo caso de síndrome de Hajdu-Cheney

Pablo González del Pozo*, Stefanie Burger, Estefanía Pardo Campo, Mercedes Alperi López, Rubén Queiro Silva y Sara Alonso Castro

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 30 de septiembre de 2023

Palabras clave:

Síndrome Hajdu-Cheney
Acroosteólisis
NOTCH2

R E S U M E N

El síndrome de Hajdu-Cheney o síndrome acro-dento-osteo-displasia es una enfermedad rara caracterizada por osteólisis en banda de las falanges distales y dismorfia facial, entre otras manifestaciones. Describimos el caso de un varón de 45 años que consultó por dolor articular de características mecánicas en las manos, asociando dismorfia facial, alteraciones craneofaciales y deformidades digitales en telescopaje con acroosteólisis.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Acroosteolysis and facial dysmorphia: a new case of Hajdu-Cheney Syndrome

A B S T R A C T

Hajdu-Cheney syndrome or acro-dento-osteo-dysplasia syndrome is a rare disease characterized by band osteolysis of distal phalanges and facial dysmorphia, among other manifestations. We present the case of a 45-year-old male who consulted for mechanical joint pain of both hands, facial dysmorphism, cranio-facial alterations, and digital telescoping with acroosteolysis.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Keywords:

Hajdu-Cheney Syndrome
Acroosteolysis
NOTCH2

Introducción

El síndrome de Hajdu-Cheney (SHC) es una enfermedad rara inicialmente descrita por Hajdu en 1948 y más ampliamente estudiada por Cheney en 1965¹. La enfermedad se ha relacionado con mutaciones en el gen NOTCH2 localizado en el cromosoma 1 (1p13-p11)².

La vía de señal NOTCH es muy relevante y altamente conservada en los organismos multicelulares, participando en múltiples procesos relacionados con el desarrollo y diferenciación tisular. Para su activación se precisa el contacto directo entre células adyacentes, habiéndose descubierto, hasta el momento, 4 tipos de receptores (NOTCH 1–4) y 5 ligandos (JAG1, JAG2, DLL1, DLL3 y DLL4). En el SHC se producen mutaciones con ganancia de función, determinando

una acumulación de NOTCH2 que provoca señal excesiva sobre los osteoclastos, y que conduce a una resorción ósea marcada. Otro mecanismo adicional que contribuye a esta alteración es a través del incremento del TNF α y su acción promotora de diferenciación y activación osteoclástica. Por tanto, el SHC es una enfermedad que combina ambos procesos, tanto inflamación como destrucción ósea. En este sentido, al contrario que en el caso de SHC, la pérdida de función en el gen NOTCH se ha relacionado con una serie de enfermedades congénitas como el síndrome de Adams-Olivier o el síndrome de Alagille^{2,3}.

En la mayoría de los casos la herencia es autosómica dominante, aunque se han descrito casos esporádicos². Las manifestaciones clínicas más características afectan al macizo craneofacial y al esqueleto, aunque puede haber manifestaciones cardiológicas, neurológicas o renales⁴. Estos pacientes pueden acudir al reumatólogo por dolor articular mecánico, acroosteólisis y fracturas por fragilidad, dada su asociación con la osteoporosis⁵. En la actualidad no existe un tratamiento específico, siendo el abordaje habitual

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pgd795@hotmail.com (P. González del Pozo).

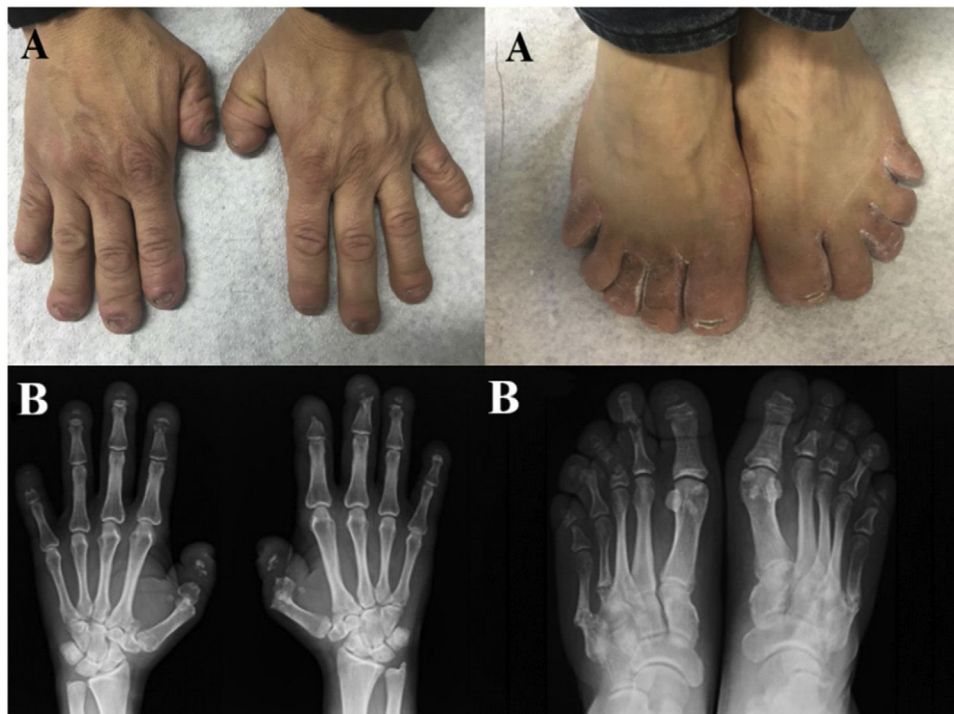


Figura 1. A. Deformidad en telescopaje y aspecto característico de dedos cortos y anchos en las manos y los pies. B. Osteólisis en banda de las falanges distales, con pseudofracturas al nivel de la 4.^a y 5.^a MTF del pie izquierdo y de la 5.^a MTF del pie derecho.

el manejo sintomático y de las complicaciones asociadas⁶. En este aspecto es habitual la indicación de antirresortivos como bisfosfonatos o denosumab para el tratamiento de la osteoporosis en estos pacientes. Recientemente se ha postulado el romosozumab como una alternativa atractiva, dado que es el fármaco que mayor respuesta densitométrica produce⁷.

Observación clínica

Un varón de 45 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, consultó por deformidad indolora de las manos y los pies, que en los últimos 2 años se acompañaba de dolor de características mecánicas. La anamnesis fue negativa para enfermedad reumática inflamatoria/autoinmune. El examen físico reveló pérdida dental completa, retrognatia, hipertelorismo y telescopaje digital en las manos y los pies. La analítica de sangre y orina, incluyendo reactantes de fase aguda y marcadores de autoinmunidad, fue normal. En el estudio radiológico presentaba osteólisis en banda en las falanges distales de las manos y los pies, asociando pseudofracturas de la 4.^a y 5.^a articulación metatarsofalángica (MTF) del pie izquierdo y la 5.^a MTF del pie derecho (fig. 1).

Ante estas pruebas de imagen y la ausencia de otros datos orientadores a enfermedades más convencionales, como artritis psoriásica (APs), se sospechó un síndrome de osteólisis congénito. El estudio genético detectó una mutación al nivel del exón 34 del gen NOTCH2 (variante p.Q2208X), diagnóstica de SHC. Los estudios de extensión detectaron una leve platibasia y osteoporosis vertebral densitométrica (Z-Score: 4DS). Actualmente el paciente recibe tratamiento analgésico y antirresortivo, sin precisar de intervención quirúrgica por la platibasia.

Discusión

El SHC constituye una rareza clínica (prevalencia estimada < 1/1.000.000 habitantes) que sin embargo puede llegar a las consultas de reumatología y plantear un diagnóstico diferencial con

entidades más comunes, y es por tanto necesario su conocimiento y manejo por parte del especialista¹. La enfermedad obedece a mutaciones con ganancia de función localizadas en el exón 34 del gen NOTCH2². Aunque son múltiples las variantes estudiadas, la más común coincide con la objetivada en nuestro paciente (p.Q2208X)⁸. Esta variabilidad condiciona en los pacientes importantes diferencias a nivel fenotípico y de pronóstico, aunque en general todas ellas tienen en común la afectación dental, dismorfia facial y acroosteólisis^{1,5,7,8}. Es habitual la asociación con osteoporosis por estimulación de las vías de señalización implicadas en el recambio óseo y la diferenciación de osteoclastos^{3,6,7,9,10}. Las manifestaciones clínicas habitualmente comienzan en la infancia o en la pubertad, produciendo un deterioro funcional progresivo con el tiempo¹¹. Es frecuente la afectación multisistémica, por lo que es recomendable realizar estudios de extensión de la enfermedad, como en nuestro caso, donde pudimos detectar una platibasia que podría eventualmente condicionar una invaginación basilar (complicación más frecuente y grave)⁵.

Conclusión

El SHC es una entidad muy poco frecuente, donde es esencial una correcta anamnesis, exploración física y los test genéticos pertinentes. Los reumatólogos podemos colaborar no solo en el diagnóstico, sino también en el manejo de sus complicaciones, como la osteoporosis.

Financiación

No se ha recibido financiación de otras entidades para la publicación de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses relacionados con este caso.

Bibliografía

1. Cortés-Martín J, Sánchez-García JC, Piqueras-Sola B, Rodríguez-Blanco R, Tovar-Gálvez MI, Díaz-Rodríguez L. Hajdu-Cheney Syndrome: Report of a case in Spain. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Feb;12:566, <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12030566>.
2. Majewski J, Schwartzenuber JA, Caqueret A, Patry L, Marcadier J, Fryns JP, et al. Mutations in NOTCH2 in families with Hajdu-Cheney syndrome. *Hum Mutat*. 2011;32:1114–7, <http://dx.doi.org/10.1002/humu.21546>.
3. Mašek J, Andersson ER. The developmental biology of genetic Notch disorders. *Development*. 2017;144:1743–63, <http://dx.doi.org/10.1242/dev.148007>.
4. Regev M, Pode-Shakked B, Jacobson JM, Raas-Rothschild A, Goldstein DB, Anikster Y. Phenotype variability in Hajdu-Cheney syndrome. *Eur J Med Genet*. 2019;62:35–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.04.015>.
5. Canalis E, Zanotti S. Hajdu-Cheney syndrome: A review. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:1–7, <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-014-0200-y>.
6. Pittaway JF, Harrison C, Rhee Y, Holder-Espinasse M, Fryer AE, Cundy T, et al. Bisphosphonate therapy for spinal osteoporosis in Hajdu-Cheney syndrome—new data and literatura review. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:1–7, <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-018-0795-5>.
7. Kim KJ, Hong N, Lee S, Shin S, Rhee Y. Exploratory use of romosozumab for osteoporosis in a patient with Hajdu-Cheney syndrome: A case report. *Osteoporosis Int*. 2023;9:1–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-023-06668-z>.
8. Zeng C, Lin Y, Lu Z, Chen Z, Jiang X, Mao X, et al. Distinct severity of phenotype in Hajdu-Cheney syndrome: A case report and literature review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21:1–6.
9. Tan EC, Lai AH, Brett MS. Novel phenotypic feature in a patient with a recurrent NOTCH2 non-sense mutation. *Am J Med Genet A*. 2022, <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.62724>.
10. Aida N, Ohno T, Azuma T. Progress and current status in Hajdu-Cheney syndrome with focus on novel genetic research. *Int J Mol Sci*. 2022;23:11374, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms231911374>.
11. Cortés-Martín J, Díaz-Rodríguez L, Piqueras-Sola B, Sánchez-García JC, González AL, Rodríguez-Blanco R. Hajdu-Cheney syndrome: A novel NOTCH2 mutation in a Spanish child in treatment with vibrotherapy: A case report. *J Clin Med*. 2022;11:5205, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11175205>.