

CASO CLÍNICO/CLINICAL CASE

CONFLICTO DE INTERESES:
LOS AUTORES DECLARAN QUE NO EXISTE
CONFLICTO DE INTERESES.

1. Médico de emergencia del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca – Ecuador.
2. Médico tratante de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca – Ecuador.
3. Médico tratante de neumología pediátrica del Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca – Ecuador.

Correspondencia:
troverospa@gmail.com

Displasia Torácica Asfixiante o Síndrome de Jeune.

Pablo Sempértegui Cárdenas¹, Paul Escalante Canto²,
Manolo Maestre Calderón³.

RESUMEN

El Síndrome de Jeune es una distrofia esquelética rara, caracterizada por costillas cortas y alteraciones en extremidades y pelvis. La dificultad respiratoria viene determinada por el grado de estrechez torácica, más tarde pueden aparecer insuficiencia pancreática o renal. Se presenta el caso de un lactante de 7 meses que acudió al Hospital Vicente Corral Moscoso por neumonía sin respuesta al tratamiento en hospital cantonal; a su ingreso presenta insuficiencia respiratoria y llama la atención un tórax cilíndrico, marcadamente estrecho y alargado además de micromelia y polidactilia. Se administró soporte ventilatorio y antibióticos teniendo una evolución favorable durante hospitalización.

Palabras clave: Enfermedades del Desarrollo Óseo/complicaciones, Sistema musculoesquelético, anomalías congénitas, traumatismos torácicos, trastornos del crecimiento.

ABSTRACT

Jeune Syndrome is a rare skeletal dystrophy, characterized by short ribs and alterations in limbs and pelvis. The respiratory distress is determined by the degree of thoracic stricture, and later, pancreatic or renal insufficiency may occur. A case of a 7-months-old infant who came to the Vicente Corral Moscoso Hospital for pneumonia without treatment response in the cantonal hospital was presented. When the patient arrives he presents a respiratory insufficiency and it calls the attention a cylindrical thorax, markedly narrow and elongated in addition of micromelia and polydactyly. A respiratory support and antibiotics were given during hospitalization having a favorable evolution

Keys word: Bone Diseases/complications, Developmental Musculoskeletal System, Congenital Abnormalities, Thoracic Injuries, Growth Disorders.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Jeune, llamado también distrofia torácica asfixiante, fue descrita en 1955 por Jeune en un par de hermanos con tórax severamente angosto; es un enanismo congénito potencialmente mortal, autosómico recesivo caracterizado por displasias esqueléticas típicas con manifestaciones respiratorias y renales^(1,2).

En EEUU se ha estimado una incidencia de 1 por 100000-130000 nacidos vivos⁽³⁾, sin predilección racial o de sexo.

Las manifestaciones clásicas incluyen: enanismo con costillas y extremidades cortas y cambios radiográficos en costillas y pelvis, todos los pacientes tienen tórax pequeño, pero el grado de dificultad respiratoria varía desde insignificante hasta la muerte, la hipoplasia pulmonar podría deberse al tórax restringido (principal causa de muerte), los sobrevivientes al período neonatal pueden desarrollar insuficiencia pancreática o renal⁽⁴⁾, pocos pacientes llegan a la adolescencia o edad adulta.

Los hallazgos físicos más comunes incluyen: enanismo notorio con tórax largo y estrecho y dificultad respiratoria que suele mejorar con la edad, micromelia variable, menor número de falanges distales y polidactilia postaxial; menos frecuentes son la degeneración retiniana, malabsorción intestinal, ictericia prolongada neonatal, enfermedad poliúística hepática o cirrosis⁽⁵⁾, insuficiencia pancreática exócrina a largo plazo, insuficiencia renal durante la infancia, adolescencia o segunda década.

La etiología es genética heterogénea con varios locus identificados (15q13, 3q24, 3q26), relacionada con un defecto en el transporte intraflagelar (IFT) o en la

función ciliar primaria, clasificado como 1 de los 6 trastornos costillas cortas-polidactilia (SRP)⁽⁶⁾, junto con el síndrome de Ellis-van Creveld es compatible con la vida⁽⁷⁾ y está relacionado con el síndrome de Sensenbrenner⁽⁸⁾ y el síndrome de Mainzer-Saldino⁽⁹⁾.

Varias mutaciones en genes diferentes causan el síndrome: IFT80⁽¹⁰⁾ TTC21B/IFT139⁽¹¹⁾, IFT140^(9,12) WDR19/IFT1448, y DYNC2H1^(12,13), que codifican proteínas esenciales para la ciliogénesis y la señalización celular^(4,15).

El diagnóstico diferencial incluye: acondrogénesis, acondroplasia, hipoplasia cartílagos-pelo, síndrome de Ellis-van Creveld y otras displasias (tabla No.1), hipofosfatasa, displasia tanatofórica.

El pronóstico es difícil de predecir, aunque el síndrome es compatible con la vida, la insuficiencia respiratoria y las infecciones son a menudo fatales durante la infancia, la insuficiencia renal puede sobrevenir después, esto es el principal factor pronóstico; un diagnóstico prenatal puede permitir un tratamiento más precoz. El consejo genético está indicado. Los padres de un niño afectado con el síndrome de Jeune son portadores obligatorios con un riesgo de recurrencia del 25%.

TABLA N° 1

Principales características clínicas y radiográficas de las displasias/hipoplasias costales con o sin polidactilia.

SINDROMES	SD. JEUNE	SD. ELLIS-VAN CREVELD	SD.SALDINO-NOONAN	SD. MAJEWSKI	SD. NAUMOFF	SD. BEEMER LANGER
Prevalencia	Frecuente	Raro	Frecuente	Muy raro	Raro	Raro
CLÍNICA						
Restricción torácica	++	+	+++	+++	+++	+++
Polidactilia	+	++	++	++	++	++
Cardiopatía	+	+	+++	+	++	++
Otros	Enfermedad renal	Displasia ectodérmica	Anomalías Genitourinarias y gastrointestinal	Hendidura labial y palatina	Anomalías renales	Hendidura labial-palatina, Alteraciones genitourinarias, gastrointestinales
RADIOLOGÍA						
Acortamiento de huesos tubulares	+	+	+++	++	+++	++
Costillas hipoplásicas	++	++	+++	+++	+++	+++
Defectos en osificación de cuerpos vertebrales	-	-	++	-	+	++

Fuente: Díaz Z Sergio, Madrid S Freddy, León del P Jorge. DISPLASIA TORACICA ASFIXIANTE O SINDROME DE JEUNE. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2003; 68(4): 322-326. (16). Elaborado por: los autores.

IMAGEN N° 1



Inspección de tórax muestra aspecto estrecho.

IMAGEN N° 2



Inspección de extremidades evidencia polidactilia.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente masculino de 7 meses, referido de Yantzaza (Zamora Chinchipe) por cuadro neumónico sin respuesta al tratamiento.

Entre los antecedentes familiares destaca abuelo alcohólico, con tratamiento completado para tuberculosis pulmonar, y abuela con precordialgias y síncope no especificados.

No existen antecedentes prenatales de importancia, nacido de parto distócico conducido por hipodinamia uterina en el que se realiza maniobra de Kristeller, no llora inmediatamente al nacer, según refiere madre le administran oxígeno (se desconoce Apgar), con antropometría adecuada para edad gestacional. En los antecedentes postnatales con una historia alimentaria adecuada, el crecimiento denota baja de peso desde el segundo mes de vida, en el desarrollo: fija la mirada a los 2 meses, sonrisa social a los 3 meses, recibe estimulación temprana desde el 4to mes de vida por "flacidez" con terapia de 2 horas por semana, sostén cefálico al 6to mes, actualmente no se sienta con apoyo, pronuncia 1 sonido gutural "pa", coge objetos con todos los dedos de la mano. En la historia de inmunizaciones recibe BCG, vacuna contra hepatitis B, rotavirus, neumococo 2 dosis, pentavalente y OPV hasta segunda dosis.

Al examen físico ingresa con una frecuencia cardíaca de 132x', respiratoria de 70x', temperatura de 36 grados, con una pulsioximetría de 90% (FIO₂ 24%); en cabeza destacan fontanelas cerradas, nariz con rinorrea hialina visible; tórax cilíndrico, estrecho, alargado, con retracciones subcostales e intercostales marcadas, quejido respiratorio audible a distancia, murmullo vesicular disminuido de forma bilateral, se auscultan estertores crepitantes bilaterales de predominio en base izquierda; en las extremidades impresiona micromelia y se evidencia polidactilia bilateral en manos; al examen neurológico paciente hipoactivo, con clonus aquiliano.

En su antropometría con peso de 6.8 kg (-1.5 DS), longitud de 71 cm (-0.01 DS), IMC de 13.9 (-2.52 DS), perímetro cefálico de 45 cm (-0.02DS) compatibles con una desnutrición aguda moderada; el segmento superior (vertex-coxis) de 43 cm, envergadura de 57 cm, una relación Segmento superior (SS)/Segmento inferior (SI) de 1.53, relación envergadura/talla de 0.80, y un índice de Manouvier (talla-SS/SS)*100 del 65%, sugestivos de desproporcionalidad de segmentos.

Con los síntomas y signos se establece un diagnóstico sindrómico de síndrome febril, síndrome de mal estado general, síndrome de consolidación pulmonar, síndrome de insuficiencia respiratoria, síndrome de displasia esquelética y síndrome piramidal.

Se presumen los siguientes diagnósticos etiológicos: neumonía típica grave de presunto origen bacteriano y encefalopatía

hipóxica; con respecto a la displasia esquelética se plantea una displasia diastrófica tipo síndrome costilla corta/polidactilia versus una displasia torácica asfixiante (Tabla No.1) que posteriormente, según los hallazgos clínicos y radiográficos, se catalogó como un síndrome de Jeune.

Los exámenes complementarios al ingreso mostraban un recuento de leucocitos de 9600 con neutrófilos del 60%, una hemoglobina de 11.1, plaquetas de 295000, coagulograma y electrolitos en valores normales, una gasometría arterial que reveló acidosis respiratoria, pruebas de función hepática y renal en valores normales.

A continuación, en esta página y las siguientes se muestran los estudios en las diferentes imágenes:

Se realizó además ecografía abdominal y fondo de ojo sin hallazgos patológicos; electroencefalograma que mostró un registro con actividad difusa del ritmo de fondo sin actividad paroxística, sugestiva de enfermedad hipóxica; ecocardiograma que evidenció hipertensión pulmonar severa.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial consistió en dieta cero, cabecera elevada 30°, O₂ por puntas nasales, Dextrosa 5% más electrolitos, nebulizaciones con salbutamol, ceftriaxona, oxacilina, oseltamivir, paracetamol y ranitidina. A las 12 horas del ingreso fue necesario iniciar ventilación mecánica bajo sedación con midazolam y fentanyl, paciente entró en shock séptico refractario a líquidos por lo que se inició soporte inotrópico con dobutamina. A las 48 horas frente a falta de mejoría clínica y persistencia de estado febril se rota antibióticos a vancomicina y meropenem, con resultado de ecocardiograma se suma sildenafil; posteriormente se obtuvo hemocultivo con resultado positivo para pseudomonas spp, con déficit de OprD por lo que se rota nuevamente a ceftazidima que se mantiene hasta completar antibióticos.

La evolución fue favorable durante su hospitalización, siendo retirado paulatinamente de ventilador mecánico permaneciendo con necesidades de oxígeno por puntas nasales hasta su alta; se retiraron los antibióticos; paciente se alimenta con dificultad por lo que se realiza colocación de botón de gastrostomía, paciente es contra-referido a hospital de Yantzaza de donde es dado de alta; ha tenido hasta la fecha dos hospitalizaciones nuevas en nuestro hospital, ambas por neumonías broncoaspirativas por lo que se sugiere realizar funduplicatura de Nissen.

DISCUSIÓN

El síndrome de Jeune es una displasia esquelética potencialmente mortal, con manifestaciones esqueléticas típicas y afectación respiratoria y renal variable^(1,2).

IMAGEN N° 3



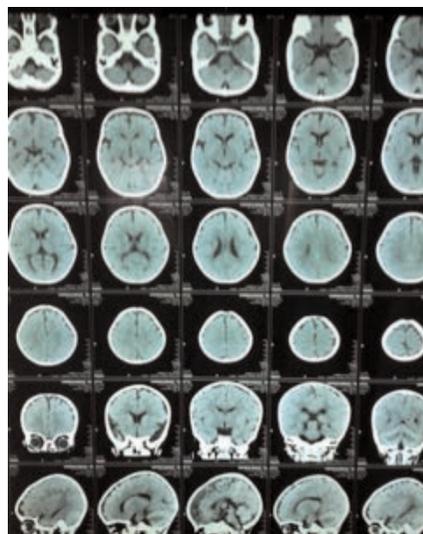
Rx tórax al ingreso que muestra consolidado en lóbulo superior derecho y anomalías costales

IMAGEN N° 4



Rx tórax a las 72h muestra consolidado pulmonar bilateral y diámetro transversal del tórax corto con respecto a índice cardíaco

IMAGEN N° 5



TAC simple de cráneo que muestra imagen compatible con atrofia cortical.

IMAGEN N° 6



Evidencia polidactilia postaxial

IMAGEN N° 7



Muestra hueso de brazo que impresiona micromelia

IMAGEN N° 8



Pelvis que muestra signo de tridente acetabular

Aunque en EEUU se ha estimado una incidencia de 1 por 100000 nacidos vivos⁽³⁾, no existen casos reportados previamente en Ecuador, lo que indica que probablemente se halle sub-diagnosticada.

En nuestro caso clínico lo más llamativo al examen físico era el tórax angosto, hecho que sumado al cuadro neumónico actual, provocaba una dificultad respiratoria considerable, este hallazgo torácico se encuentra presente en todos los casos de síndrome de Jeune⁽⁴⁾ por lo que debe considerarse como elemento diagnóstico importante; también se encontró polidactilia como parte de los hallazgos físicos del síndrome⁽⁵⁾; no existieron datos de insuficiencia renal o pancreática aunque dichas complicaciones podrían desarrollarse más adelante.

La radiografía de tórax evidenció la reducción del diámetro transversal y antero-posterior, la radiografía de pelvis mostró el signo del tridente acetabular, y la de extremidades constató la polidactilia, todos ellos signos descritos como parte importante del síndrome.

Aunque se hallan identificados una serie de defectos genéticos^(6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,16,17); no se encuentran indicados como exámenes de rutina en el diagnóstico, tampoco se dispone en nuestro medio de dichos estudios, para un adecuado consejo genético.

Mención importante hay que hacer al tiempo transcurrido hasta el diagnóstico, ya que como es de conocimiento en esta patología, la posibilidad de un diagnóstico ecográfico prenatal⁽¹⁸⁾, habría permitido una intervención más precoz.

El tratamiento es de apoyo como el brindado en nuestro caso, con ventilación mecánica por la gravedad de la insuficiencia respiratoria, tratamiento antibiótico por el cuadro neumónico, y alimentación por gastrostomía por la imposibilidad de vía oral.

Debido el grado de dificultad respiratoria se consideró la posibilidad de tratamiento quirúrgico dado que procedimientos como la reconstrucción del tórax y la ampliación de la caja torácica por esternotomía y fijación con injertos óseos, placas de metacrilatos, prótesis de metilo o titanio han sido utilizados con éxito⁽¹⁷⁾, sin embargo, por la afectación generada por un grado severo de encefalopatía hipóxica isquémica, se contraindicó dicho procedimiento por aspectos éticos.

El pronóstico es difícil de predecir, aunque en nuestro caso podríamos concluir que en general es pobre, dado el daño neurológico presente y la severa restricción torácica con persistencia de necesidades de oxígeno después del alta.

CONCLUSIONES

El síndrome de Jeune es una distrofia torácica asfijante potencialmente mortal, autosómica recesiva, caracterizada por displasias esqueléticas típicas con manifestaciones respiratorias y renales.

El hallazgo de un tórax pequeño es altamente sugestivo de Jeune y por tanto su diagnóstico debe considerarse en todos los niños con este hallazgo.

La severidad de la insuficiencia respiratoria y las infecciones influyen notoriamente en el pronóstico temprano y más adelante la insuficiencia pancreática o renal.

RECOMENDACIONES

Debe difundirse entre los profesionales de la salud los hallazgos físicos sugerentes del síndrome, así como el abordaje diagnóstico-terapéutico que permita una identificación precoz de casos en el país procurando el tratamiento precoz y la mejora en la sobrevivencia de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Connor MB, Gallagher DP, Mulloy E. Jeune syndrome. *Postgrad Med J*. Oct 2008;84(996):559. [Medline].
2. De Vries J, Yntema JL, van Die CE, Crama N, Cornelissen EA, Hamel BC. Jeune syndrome: description of 13 cases and a proposal for follow-up protocol. *Eur J Pediatr*. Jan 2010;169(1):77-88. [Medline]. [Full Text].
3. Oberklaid F, Danks DM, Mayne V, Campbell P. Asphyxiating thoracic dysplasia. Clinical, radiological, and pathological information on 10 patients. *Arch Dis Child*. Oct 1977;52(10):758-65. [Medline]. [Full Text].
4. Tongsong T, Chanprapaph P, Thongpadungroj T. Prenatal sonographic findings associated with asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome). *J Ultrasound Med*. Aug 1999;18(8):573-6. [Medline].
5. Yang SS, Langer LO Jr, Cacciarelli A, et al. Three conditions in neonatal asphyxiating thoracic dysplasia (Jeune) and short rib-polydactyly syndrome spectrum: a clinicopathologic study. *Am J Med Genet Suppl*. 1987;3:191-207. [Medline].
6. Novarino G, Akizu N, Gleeson JG. Modeling human disease in humans: the ciliopathies. *Cell*. Sep 30 2011;147(1):70-9. [Medline]. [Full Text].
7. Huber C, Cormier-Daire V. Ciliary disorder of the skeleton. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. Aug 15 2012;160C(3):165-74. [Medline].
8. Bredrup C, Saunier S, Oud MM, Fiskerstrand T, Hoischen A, Brackman D. Ciliopathies with skeletal anomalies and renal insufficiency due to mutations in the IFT-A gene WDR19. *Am J Hum Genet*. Nov 11 2011;89(5):634-43. [Medline].
9. Perrault I, Saunier S, Hanein S, Filhol E, Bizet AA, Collins F. Mainzer-Saldino syndrome is a ciliopathy caused by IFT140 mutations. *Am J Hum Genet*. May 4 2012;90(5):864-70. [Medline].
10. Beales PL, Bland E, Tobin JL, et al. IFT80, which encodes a conserved intraflagellar transport protein, is mutated in Jeune asphyxiating thoracic dystrophy. *Nat Genet*. Jun 2007;39(6):727-9. [Medline].
11. Davis EE, Zhang Q, Liu Q, Diplas BH, Davey LM, Hartley J. TTC21B contributes both causal and modifying alleles across the ciliopathy spectrum. *Nat Genet*. Mar 2011;43(3):189-96. [Medline].
12. Schmidts M, Frank V, Eisenberger T, Al Turki S, Bizet AA, Antony D. Combined NGS approaches identify mutations in the intraflagellar transport gene IFT140 in skeletal ciliopathies with early progressive kidney Disease. *Hum Mutat*. May 2013;34(5):714-24. [Medline].
13. Dagoneau N, Goulet M, Genevieve D, Sznajer Y, Martinovic J, Smithson S. DYNC2H1 mutations cause asphyxiating thoracic dystrophy and short rib-polydactyly syndrome, type III. *Am J Hum Genet*. May 2009;84(5):706-11. [Medline].
14. Hidebrandt F, Benzing T, Katsanis N, et al. Ciliopathies. *N Engl J Med*. 2011;364:1533-1543.
15. Scholey JM. Intraflagellar transport motors in cilia: moving along the cell's antenna. *J Cell Biol*. Jan 14 2008;180(1):23-9. [Medline].
16. Díaz Z Sergio, Madrid S Freddy, León del P Jorge. DISPLASIA TORACICA ASFIXIANTE O SINDROME DE JEUNE. *Rev. chil. obstet. ginecol*. [revista en la Internet]. 2003 [citado 2014 Jul 07]; 68 (4): 322-326. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262003000400010&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262003000400010>.
17. Conroy E, Eustace N, McCormack D. Sternoplasty and rib distraction in neonatal Jeune syndrome. *J Pediatr Orthop*. Sep 2010;30(6):527-30. [Medline].
18. Tonni G, Panteghini M, Bonasoni M, Pattacini P, Ventura A. Prenatal Ultrasound and MRI Diagnosis of Jeune Syndrome Type I (Asphyxiating Thoracic Dystrophy) with Histology and Post-Mortem Three-Dimensional CT Confirmation. *Fetal and Pediatric Pathology*, 2013; 32(2):123-132.