

## SÍNDROME DE JEUNE: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.

Holanda Inagas (1), Ysa Carrera (2), Olga Núñez (3), Ruth Salas (4).

Recibido: 29/10/2015

Aceptado: 15/11/2015

**RESUMEN**

El Síndrome de Jeune fue descrito en 1956 como Displasia Torácica Asfíxica (DTA). Su incidencia es de 1 por cada 100.000 recién nacidos vivos. En Venezuela el primer caso fue descrito por Urdaneta Carruyo en 1986. Forma parte de los síndromes con displasia/hipoplasia costal con/sin polidactilia. Es la insuficiencia respiratoria, por hipoplasia pulmonar, la causa más frecuente de muerte. En vista de ser un síndrome de presentación poco común con una alta mortalidad, se presenta un caso de una escolar de 11 años (diagnosticado desde los 10 meses), con tórax estrecho, braquimelia y rizomelia. Toracoplastia a los 9 años de edad en busca de una expansión torácica. Fallece a los 11 años de edad. Conclusiones: El síndrome de Jeune es una entidad poco frecuente que compromete la vida del paciente; tiene un patrón de herencia autosómica recesiva y requiere consejo genético a los padres y un equipo multidisciplinario para su abordaje y manejo.

**PALABRAS CLAVES:** Displasia Torácica Asfíxica; displasia esqueléticas, hipoplasia pulmonar.

**JEUNE SYNDROME: CASE REPORT.****SUMMARY**

Jeune Syndrome was described in 1956 as Thoracic dysplasia Asphyxiant (DTA). Its incidence is 1 per 100,000 live births. In Venezuela the first case was described by Urdaneta Carruyo in 1986. It is a member of the family of the short-rib polydactyly syndromes. Respiratory failure, secondary to pulmonary hypoplasia, it is the most common cause of death. Because DTA is a rare syndrome with a high mortality presentation, we were motivated to report the case of a 11 year old girl (diagnosed at 10 months of age), with a narrow thorax, and variable limb shortness. Thoracoplasty was performed at 9 years of age in order to achieve thoracic expansion. The patient died at 11 years of age. Conclusions: Jeune syndrome is a rare entity, which compromises the life of the patient; it has autosomal recessive inheritance pattern and requires genetic counseling to parents and a multidisciplinary management.

**KEYWORDS:** Asphyxiating Thoracic dysplasia; skeletal dysplasia, pulmonary hypoplasia.

**INTRODUCCIÓN**

El Síndrome de Jeune es conocido como Displasia Torácica Asfíxica (DTA). Fue descrita por primera vez en 1955 por Jeune y es una enfermedad autosómica recesiva rara, cuyo trastorno genético está localizado en el cromosoma 15q13 y cursa con compromiso de múltiples órganos (1-3). Estudios recientes, han determinado mutaciones en diferentes genes, entre los que incluyen IFT80, TTC21B/IFT139, IFT140, WDR19/IFT1448 y DYNC2H1 (4-9). Muchos autores describen una frecuencia de 1 caso para cada 100.000 a 130.000 nacidos vivos en los Estados Unidos (10). En Venezuela el primer caso fue descrito por Urdaneta Carruyo

en 1986 (11). Desde 1955 hasta la fecha se han reportado más de 100 casos, predominantemente en publicaciones europeas especializadas en radiología (12). El síndrome de Jeune es un miembro de las familias de ciliopatías esqueléticas, desórdenes asociados con disfunción primaria de los cilios, clasificado como 1 de 6 síndromes con costillas cortas y polidactilia (SRPS siglas en inglés Short-Rib Polydactyly Syndrome). El síndrome de Jeune junto con el síndrome de Ellis-van Creveld, son compatibles con la vida. El síndrome de Jeune es 1 de 4 subtipos de SRPS potencialmente letales (5,13,14). Su patogenia es desconocida, se considera que el hecho primario es una alteración del sistema condrocitario presente en el cartílago de crecimiento (11,15). El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y radiológicos. Se caracteriza por presentar tórax estrecho, extremidades cortas, displasia pélvica y polidactilia a predominio de segmentos proximales en manos y pies en aproximadamente 20% de los casos. Los hallazgos radiológicos típicos incluyen tórax estrecho y corto, en forma de campana, costillas orientadas horizontalmente y articulaciones costocondrales irregulares, clavículas elevadas, hueso ilíaco corto con forma de un tridente, huesos largos anchos y cortos, falanges proximales de manos y pies hipoplásicas (3,16). Los casos pueden ser clasificados como: letales, severos, moderados y formas latentes. (2, 3,16)

El objetivo de este artículo, es describir un caso clínico

- (1) Pediatra y Puericultor. Subespecialista: Neonatología. Adjunto al servicio de Pediatría y Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.
- (2) Pediatra y Puericultor.
- (3) Pediatra y Puericultor. Adjunto al Servicio de Pediatría y Oncología Pediátrica.
- (4) Pediatra y Puericultor. Subespecialista: Endocrinología y Metabolismo. Adjunto al Servicio de Pediatría. Docente Contratado de la Universidad de Carabobo.

Segundo premio a mejor caso clínico en modalidad de poster. LVII Congreso de Pediatría "Dra. Gloria Yamin de Barboza". Maracaibo, septiembre 2011.

Correspondencia: Ruth Salas.

Tel.: 0414 1155449. 0241 8684768. Correo: ruthmsalas@hotmail.com

de una paciente portadora del Síndrome de Jeune, siendo de presentación poco frecuente y con amplio espectro clínico.

### CASO CLÍNICO

Escolar femenina de 11 años de edad, producto de II gesta, embarazo controlado, sin complicaciones. Al momento de su nacimiento se observa la presencia de costillas horizontalizadas, braquimelia (acortamiento de los miembros), rizomelia (acortamiento que afecta el segmento proximal de los miembros). Fue evaluada por genetista quien realiza estudio confirmando el diagnóstico de Síndrome de Jeune. A los 4 y 12 meses, y luego a los 2, 4 y 9 años presenta infecciones respiratorias que ameritaron hospitalizaciones repetidas. Desde los primeros meses de vida comienza a presentar signos de hipoplasia pulmonar, dados por insuficiencia respiratoria progresiva. Fue intervenida quirúrgicamente a los 9 años realizándose una toracoplastia izquierda en busca de una expansión torácica utilizando prótesis en 5 costillas. Requirió dos hospitalizaciones posteriores en unidad de cuidados intensivos pediátricos por insuficiencia respiratoria aguda. Su desarrollo cognitivo era normal con nivel académico acorde a la población infantil de su edad. Acude al Hospital Universitario



Figura 1. Radiología de tórax en proyección posteroanterior.



Figura 2. Radiografía de mano.

“Dr. Ángel Larralde” en el mes de Marzo del 2011 referida de otro centro hospitalario por presentar sepsis de punto de partida respiratorio por *Acinetobacter baumannii* y *klebsiella pneumoniae*. Al examen físico: Peso: 42 Kg (P50-75). Talla: 122 (<P3). Tórax asimétrico, hipoelástico, hipoexpansible, tiraje intercostal con cicatriz en tórax posterior post operatoria, ruidos respiratorios presentes en ambos campos pulmonares con crepitantes finos en ambas bases pulmonares, abdomen globoso blando con hepatomegalia no dolorosa. Sistema músculo esquelético: talla baja, extremidades simétricas, braquimelia, rizomelia, cociente segmento superior/segmento inferior: 1.3. Se solicitó radiografía de tórax posteroanterior evidenciándose tórax en campana con costillas horizontalizadas, prótesis en costillas 3,4,5,6 con imagen hipodensa heterogénea en ambas bases pulmonares a predominio derecho (Figura 1) y radiografía de mano evidenciándose polidactilia, falanges en forma de cono (Figura 2). La paciente presenta agravamiento de su insuficiencia respiratoria con un desenlace fatal consecuencia del proceso infeccioso asociado a la hipoplasia pulmonar.

Durante su estancia hospitalaria fue evaluada por un equipo multidisciplinario dado por especialistas del servicio de endocrinología, neumonología, nutrición y nefrología. Las pruebas de funcionalismo tiroideo, renal y suprarrenal resultaron normales.

### DISCUSIÓN

La Distrofia Torácica Asfixiante (Síndrome de Jeune) se hereda de forma autosómica recesiva y presenta una gran variabilidad en el cuadro clínico. Sin embargo, se caracteriza de manera particular por la presencia de tórax estrecho y corto (en forma de campana) asociado al acortamiento en grado variable de los miembros (17-19). La paciente estudiada cumple con los criterios diagnósticos para el síndrome de Jeune, siendo confirmado por estudio genético. Entre los hallazgos se encuentran tórax estrecho y corto, con costillas cortas, anchas y horizontalizadas y las uniones costocondrales no sobrepasan la línea axilar anterior, talla baja, extremidades simétricas, cortas y rizomelia. El compromiso óseo en la caja torácica explica las complicaciones en la esfera cardiopulmonar de estos pacientes. Entre las formas de presentación descritas se encuentran la neonatal, considerada potencialmente letal y la segunda forma (menos fatal) se presenta en niños que sobreviven, los cuales presentan una pared torácica estrecha; sin embargo, muestran sólo síntomas respiratorios moderados al nacer y pueden no necesitar ventilación mecánica en años. (3, 12,15). Esta última forma de presentación se corresponde con los hallazgos encontrados en la paciente presentada, aunque tuvo un desenlace fatal a la edad de 11 años, producto del proceso infeccioso asociado a la hipoplasia pulmonar. Esta evolución fue descrita por otros autores, quienes reportan que más del 80% de estos niños fallecen. (3, 17, 20,21). En una serie publicada recientemente, se demostró

que 11 de 13 casos presentaron problemas respiratorios en los dos primeros años de vida y 2 pacientes fallecen por esa misma causa. (3)

Varias complicaciones de la DTA han sido descritas en la literatura. La paciente reportada presentó además poliuria, aunque con perfil renal normal, a diferencia de otros estudios que reportan trastornos renales como: nefronoptosis, nefropatías intersticiales, poliuria, polidipsia e hipertensión arterial (3,14). Los hallazgos histológicos predominantes son: atrofia y dilatación quística de los túbulos, fibrosis intersticial difusa, fibrosis periglomerular y esclerosis glomerular. (3, 22,23)

Otras alteraciones reportadas incluyen retinopatía, agenesia del cuerpo calloso y síndrome de Dandy-Walker, y ocasionalmente mala absorción intestinal también pueden estar presentes (15). Sin embargo la paciente en estudio no presentó estas alteraciones. Ocasionalmente, se han descrito anomalías oculares, entre las cuales está la retinitis pigmentaria, siendo la ceguera nocturna el primer síntoma (3, 20,24). A nivel cardíaco se han reportado falla secundaria al incremento de la resistencia vascular pulmonar y constricción torácica. (14) En el presente caso clínico, la paciente presentó compromiso cardio-respiratorio en varias oportunidades con insuficiencia respiratoria tipo II, asociada a las malformaciones torácicas y las infecciones respiratorias bajas a repetición.

Díaz y col. han observado que ocasionalmente existe compromiso hepático y pancreático (14). Las primeras descripciones de las anomalías hepáticas fueron realizadas en autopsias y en especímenes de biopsia hepáticas. Los síntomas clínicos de disfunción hepática son poco frecuentes. Existiendo hallazgos histopatológicos como proliferación del conducto biliar, fibrosis portal y cirrosis. (3, 25)

El diagnóstico diferencial del síndrome de Jeune, se debe realizar con otras displasias esqueléticas que cursan con tórax pequeño y costillas cortas como se observa en la Tabla 1. (3,12). Las displasias esqueléticas se han clasificado interna-

cionalmente en distintos grupos. La DTA está incluida en el grupo de displasias/hipoplasias costales (con o sin polidactilia) como se demuestra en la Tabla 2 (12). Especial atención merece el síndrome de Ellis-van Creveld, por su similitud con el síndrome de Jeune. (3)

No existe tratamiento específico, sin embargo muchos autores consideran que la supervivencia depende en grado variable del soporte médico. En una serie reportada de 13 casos con DTA, han demostrado que pasados los dos años de vida, los problemas respiratorios tienden a resolverse en la mayoría de los casos. Muchos autores consideran necesario la aplicación de normas preventivas (inmunizaciones), tratar las infecciones respiratorias, diálisis peritoneal hasta trasplante renal en caso de falla renal y plastias torácicas (18, 19,26). La paciente reportada fue intervenida quirúrgicamente a los 9 años realizándose una toracoplastia izquierda en busca de una expansión torácica utilizando prótesis en 5 costillas. Con respecto a las cirugías en la pared torácica, muchas técnicas han sido descritas con resultados variables. (27,28) También se ha utilizado la presión positiva continua de las vías respiratorias de forma prolongada. (18, 19,26)

Debido a que las complicaciones renales tienden a desarrollarse de manera insidiosa, la función renal debe ser monitoreada regularmente en pacientes con DTA. El primer síntoma de disfunción renal es defecto de concentración. Algunos autores recomiendan el monitoreo de osmolaridad urinaria. Adicionalmente, se ha evidenciado alteración oftalmológica, por lo tanto se recomienda realizar examen oftalmológico en búsqueda de retinitis pigmentaria. De igual manera, es necesaria la realización de transaminasas en búsqueda de compromiso hepático (3,29). El pronóstico de estos niños portadores de DTA, es variable. Existen factores asociados, entre los cuales se encuentran la deformidad torácica lo que conlleva a la hipoplasia pulmonar. (3,4)

En conclusión, el Síndrome de Jeune es una entidad rara,

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de pacientes con restricción torácica.

	Síndrome de Jeune	Síndrome Ellis-van Creveld	Síndrome Saldino-Noonan	Síndrome Majewski	Síndrome Naumoff	Síndrome Langer
<b>Clínica</b>						
Restricción Torácica	++	+	+++	+++	+++	+++
Polidactilia	+	++	++	++	++	++
Cardiopatía	+	+	+++	+	++	++
<b>Otros</b>	<b>Enfermedad renal</b>	<b>Displasia ectodérmica</b>	<b>Anomalía genitourinaria y gastrointestinal</b>	<b>Fisura de labio palatino</b>	<b>Anomalías renales</b>	<b>Fisura labio palatino, alteración gastrointestinal y genitourinaria</b>
<b>Radiología</b>						
Acortamiento de huesos tubulares	+	+	+++	++	+++	++
Costillas hipoplásicas	++	++	+++	+++	+++	+++
Osificación defectuosa de los cuerpos vertebrales	-	-	++	-	+	++

**Tabla 2. Grupo de displasia/hipoplasia costal con o sin polidactilia**

Tipo I, Saldino-Noonan
Tipo II, Mejewski
Tipo III, Verman-Naumoff
Tipo IV, Beemer-Langer
Displasia torácica asfixiante (Jeune)
Displasia condroectodérmica (Ellis van Creveld)

que amerita seguimiento periódico, en vista de importancia del control pediátrico y multidisciplinario para detectar anomalías relacionadas con la patología. El asesoramiento genético de la familia con una información detallada y actualizada del pronóstico del cuadro debe ser la base para la toma de decisiones sobre el futuro terapéutico empleadas en cada caso en particular, para conservar la vida y la función. No existe un tratamiento específico médico o quirúrgico probado; sólo se encamina a preservar la función y a la investigación de otras anomalías (renales, del sistema nervioso central, hepático, pancreático entre otras) para anticipar el curso clínico. Es importante que el pediatra fomente el seguimiento del paciente en apoyo con otras subespecialidades, además del soporte a su grupo familiar como medio para su establecimiento como individuo en la sociedad.

## REFERENCIAS

- 1.- Elcioglu NH, Hall CM. Diagnostic dilemmas in the short rib polydactyly syndrome group. *Am J Med Genet* 2002; 111: 392-400.
- 2.- Saletti M. Relato de caso: Anestesia en paciente portador de Distrofia Torácica Asfixiante: Síndrome de Jeune. *Rev. Bras. Anesthesiol* 2012; 62:424-431.
- 3.- De Vries J. Jeune syndrome: description of 13 cases. *Monitoring Protocol Eur J Pediatr* 2010; 169:77-88.
- 4.- Beales PL. IFT80, el cual codifica una proteína transporte intraflagelar conservada, es mutada en Distrofia torácica asfixiante. *Nat Genet* 2007; 39:727-729.
- 5.- Huber C, Cormier-Daire V. Desorden ciliar del esqueleto. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012; 160C (3):165-174.
- 6.- Perrault I. Ciliopatías causadas por mutaciones de IFT140 gene. *Am J Hum Genet.* 2012; 90(5):864-770.
- 7.- Davis EE. TTC21B contribuye a la causa y a la formación de alelos modificados en el espectro de ciliopatía. *Nat Genet* 2011; 43(3):189-196.
- 8.- Schmidts M. IFT140 gene mutations in skeletal ciliopathies with progressive kidney disease. *Hum Mutat* 2013; 34(5):714-724.
- 9.- Dagonneau N. DYNC2H1 gene mutations cause asphyxiating thoracic dystrophy and short ribs and polydactyly (SRPS acronym in English ) type III syndrome. *Am J Hum Genet* 2009; 84(5):706-711.
- 10.- Friedman JM, Kaplan HG, Hall JG. Jeune syndrome in an adult. *Am J Med* 1975; 59:857-862.
- 11.- Carruyo - Urdaneta ER. Distrofia torácica asfixiante (síndrome de Jeune). Aspectos clínicos y radiológicos. *Gac Méd Car* 1986; 94: 489-493.
- 12.- Jonguitud-Aguilar A, Cano-Muñoz A, Peña-Villalba M. Síndrome de Jeune. Presentación de dos casos en hermanos y revisión de la literatura. *Perinatol Reprod Hum* 2009; 23(3):156-159.
- 13.- Novarino G, Akizu N, Gleeson JG. Ciliopatías. *Cell* 2011; 147(1):70-79.
- 14.- Díaz S, Madrid F, León J. Caso clínico displasia torácica asfixiante o Síndrome de Jeune. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* 2003; 68(4):322-326.
- 15.- Acastello E, Garrido P. Actualización de la clasificación de las malformaciones congénitas de la pared torácica: 22 años de experiencia en un hospital pediátrico. *Rev. Med. Clin. CONDES* - 2009; 20(6) 758 – 767
- 16.- Connor MB, Gallagher DP, Mulloy E. Jeune's Syndrome. *Postgrad Med J* 2008; 84:559.
- 17.- Guerrero J.; Guiote M.: Displasia Torácica Asfixiante (Síndrome de Jeune). *Revista Pediátrica.* 2001; 2: 1-3.
- 18.- Morales-Fochs L, Ribo JM, Tardío-Torío E. Malformaciones Broncopulmonares. En Cruz-Hernández M, Tratado de Pediatría 2da Ed: Barcelona España. Oceano; p.1264-1265.
- 19.- Todd DW, Tinguely SJ, Norberg WJ. A thoracic expansion technique for Jeune's asphyxiating thoracic dystrophy. *J Pediatr Surg* 1986; 21(2):161-3.
- 20.- Amirou M, Bourdat-Michel G, Pinel N. Kidney Transplant in Jeune's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:293-294.
- 21.- Morgan NV. A locus for Suffocating Thoracic Dysplasia, 15q13. *J Med Genet* 2003; 40:431-435.
- 22.- Kajantie E, Andersson S, Kaitila I. Asphyxiating thoracic dysplasia: clinical variability and impact of neonatal intensive care. *J Pediatr* 2001; 139:130-133.
- 23.- Ozcay F. A family with Jeune Syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:623-626.
- 24.- Casteels I, Demandt E, Legius E. Visual loss as a presenting sign of Jeune syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2000; 4:243-247.
- 25.- Yerian LM, Brady L, Hart J. Jeune syndrome liver findings. *Semin Liver Dis.* 2003; 23:195-200.
- 26.- Orenstein DM. Distrofia Torácica asfixiante En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson Editores. Tratado de Pediatría 16 A Ed. Madrid. Mac Graw Hill; 2000. pp: 1460-1470.
- 27.- Davis JT. Lateral expansion Jeune syndrome : evidence of healed ribs and new bone formation. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:445-448.
- 28.- Sharoni E. Chest reconstruction in Suffocating Thoracic Dystrophy. *J Pediatr Surg* 1998; 33:1578-1581.
- 29.- Labrune P. Jeune syndrome and liver disease : report of three cases treated with ursodeoxycholic acid. *Am J Med Genet* 1999; 87:324-328.