



Richard M. Pauli, M.D., Ph.D.,
Midwest Regional Bone Dysplasia Clinics
revised 8/2009

DISTROFIA TORÁCICA ASFIXIANTE DE JEUNE (SÍNDROME DE JEUNE) HISTORIA NATURAL

INTRODUCCION:

El siguiente resumen de las expectativas médicas en el Síndrome de Jeune no es exhaustivo ni citado. Se basa en la literatura disponible así como en la experiencia personal de las Clínicas Regionales de Displasia Ósea del Medio Oeste (MRBDC). Su objetivo es proporcionar una *guía* para los tipos de problemas que pueden surgir en los niños con este trastorno, y en particular para ayudar a los médicos clínicos que atienden a un niño recientemente diagnosticado. Para preguntas específicas o análisis más detallados, no dude en ponerse en contacto con MRBDC en la Universidad de Wisconsin – Madison [teléfono - 608 262 6228; fax - 608 263 3496; correo electrónico – modaff@waisman.wisc.edu]

El síndrome de Jeune es un trastorno multisistémico específico poco frecuente. El término "distrofia torácica asfixiante" se ha utilizado tanto como sinónimo del síndrome de Jeune como, particularmente en la literatura quirúrgica, como término genérico de diagnóstico para cualquier caso de un pecho severamente constrictivo. El uso en este último sentido debería abandonarse

Clínicamente, las personas con este trastorno tienen pechos pequeños y estrechos, miembros ligeramente acortados y, en alrededor del 20% de las personas afectadas, polidactilia postaxial. La evaluación radiográfica permite la confirmación del diagnóstico, donde típicamente se encuentran las siguientes características: tórax en forma de campana; clavículas elevadas ‘en manubrio’; costillas horizontales, bulbosas y muy acortadas; huesos largos ligeramente acortados; configuración pélvica característica que incluye íleos acampanados e hipoplásicos; acetábulos planos con proyecciones dobles en forma de espiga; epífisis de las manos en cono (a una edad más avanzada).

Existe una marcada variabilidad de la gravedad, que va desde la letalidad temprana hasta problemas médicos muy modestos. En el extremo más severo del espectro, el Síndrome de Jeune encaja en lo que se pensaba era un proceso separado e independiente, uniformemente letal llamado Síndrome de Costillas Cortas con Polidactilia tipo III. De hecho, éstos tienen una causa

molecular compartida y pueden ser considerados como un continuo de manifestaciones de la misma causa.

PROBLEMAS MÉDICOS Y PREOCUPACIONES DE LOS PADRES QUE SE DEBEN ANTICIPAR

PROBLEMA: ESPERANZA DE VIDA

EXPECTATIVAS: No se han realizado estudios formales de mortalidad. En general parece que $\frac{1}{2}$ a $\frac{3}{4}$ de las personas diagnosticadas con Síndrome de Jeune mueren como consecuencia de las complicaciones del trastorno. La mayoría de esas muertes se dan en los primeros dos años de vida y la mayoría son secundarias a complicaciones respiratorias.

MONITOREO: ver en Respiratorio

INTERVENCIÓN: ver en Respiratorio

PROBLEMA: CRECIMIENTO

EXPECTATIVAS: La estatura pequeña es usual, pero por lo general no es severa. Hay una variabilidad considerable y algunos pueden alcanzar un rango normal de estatura.

MONITOREO: No se han generado tablas de crecimiento específicas al diagnóstico.

INTERVENCIÓN: No se conoce ningún tratamiento.

PROBLEMA: RESPIRATORIO

EXPECTATIVAS: Muchos, quizás el 75%, tienen enfermedad pulmonar restrictiva severa secundaria a la constricción del pecho. Sin embargo, otros sólo tienen una dificultad respiratoria leve o mínima. En aquellos que no tienen problemas potencialmente mortales en la infancia, los problemas pulmonares no son progresivos y no deben causar problemas posteriores.

MONITOREO: La evaluación pulmonológica temprana e integral es crítica. Es necesario garantizar una ventilación adecuada. Las pruebas de función pulmonar deben completarse alrededor de los 6-7 años de edad y luego cada 3-4 años hasta la madurez.

INTERVENCIÓN: En algunos casos, la enfermedad pulmonar restrictiva es lo suficientemente severa como para que se necesite tratamiento de emergencia, incluyendo intubación, soporte con ventilador, traqueotomía, etc. La traqueotomía de largo plazo puede permitir tanto la supervivencia como la mejoría de la función pulmonar general (principalmente mediante la eliminación del espacio muerto).

En aquellos con insuficiencia severa, se han utilizado varios procedimientos de expansión torácica, incluyendo, por ejemplo, el uso de una costilla protésica vertical expansible de titanio (VEPTR, por sus siglas en inglés). En las personas gravemente afectadas, esto puede salvarles la vida. Sin embargo, las tasas de complicaciones son muy altas y no ha habido estudios adecuadamente controlados para demostrar que, en general, el uso de este procedimiento sea apropiado. Si se utiliza, entonces la cirugía adicional para el alargamiento será necesaria

alrededor de cada 6 meses hasta la madurez. Por supuesto, no hay justificación para ningún procedimiento de expansión torácica en niños con un estado pulmonar estable, ya que estos problemas no son progresivos y los niños no crecen más que el tamaño de su pecho.

PROBLEMA: RENAL

EXPECTATIVAS: Alrededor del 30% de los individuos que sobreviven desarrollan anomalías renales. Frecuentemente se describen como displasia quística o nefronoptosis. Por lo general, esto se reconoce en la infancia avanzada. Con el tiempo, se puede presentar insuficiencia renal.

MONITOREO: Creatinina, BUN, análisis de orina y ecografía renal en el momento del diagnóstico. Anualmente creatinina, BUN y análisis de orina a partir de entonces. Evaluación de la presión arterial en cada visita médica.

INTERVENCIÓN: Derivación a nefrología para tratamiento si el compromiso renal se hace evidente. El trasplante renal es probablemente una opción, aunque hay poco disponible en la literatura al respecto.

PROBLEMA: HEPÁTICO

EXPECTATIVAS: Una menor proporción de individuos afectados tiene evidencia de problemas hepáticos: disgenesia, cirrosis o fibrosis. No está claro con qué frecuencia esto se convierte en un problema de salud.

MONITOREO: Exámenes de sangre completos incluyendo bilirrubina directa e indirecta y enzimas hepáticas anualmente. Derivación a un hepatólogo para tratamiento si se hacen evidentes anomalías hepáticas.

INTERVENCIÓN: El tratamiento con ácido ursodesoxicólico se ha usado en aquellos en quienes se ha identificado enfermedad hepática.

PROBLEMA: OFTALMOLÓGICO

EXPECTATIVAS: La distrofia de cono-bastón (retinitis pigmentosa) se ha descrito en varios individuos con síndrome de Jeune. No está claro qué tan común es esta complicación, pero probablemente es poco frecuente. Se ha presentado en algunos casos desde los 5 años de edad. Puede causar ceguera nocturna, visión de túnel, etc.

MONITOREO: Evaluación oftalmológica en el momento del diagnóstico y luego cada 3 años a partir de entonces. La electroretinografía debe realizarse alrededor de los 6-7 años de edad.

INTERVENCIÓN: Si surge la distrofia progresiva de cono-bastón, se necesitarán varias adaptaciones, modificaciones escolares, participación de un especialista en visión baja, etc

PROBLEMA: MALABSORCIÓN INTESTINAL

EXPECTATIVAS: Aunque se ha descrito, la malabsorción es probablemente infrecuente.

MONITOREO: Clínico

INTERVENCIÓN: -

GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

El síndrome de Jeune es un trastorno autosómico recesivo. Esto significa que los niños afectados nacen de padres no afectados, y que una pareja que ha tenido un hijo con Síndrome de Jeune tendrá un 25% de probabilidad de que cada niño subsiguiente se vea afectado. La variabilidad, incluso dentro de una misma hermandad, puede ser muy grande, de modo que un niño puede verse afectado de manera bastante leve y otro dentro de la misma familia puede tener complicaciones que ponen en peligro su vida.

Recientemente se identificaron dos genes causales - *IFT80* y *DYNC2H1*. Curiosamente ambos generan productos que son críticos para la función ciliar. Actualmente se desconoce cómo la disfunción ciliar resulta en las manifestaciones clínicas del síndrome de Jeune. En el futuro probablemente se identificarán genes adicionales que cuando funcionan deficientemente causan el Síndrome de Jeune.