

Evolución clínica, radiológica y auxológica a largo plazo de 8 niños con displasia torácica asfixiante

Clinical, radiological and auxologic long-term evolution of 8 children with asphyxiating thoracic dysplasia

Dra. Rosario Ramos Mejía^a, Dra. Mariana del Pino^a, Dra. María G. Obregón^b y Dra. Virginia Fano^a

RESUMEN

La displasia torácica asfixiante es una enfermedad infrecuente con compromiso multiorgánico y alta letalidad neonatal. Se presenta con baja estatura, miembros cortos, tórax estrecho. Con la edad, hay mejoría respiratoria, pero aparición de compromiso renal, hepático, pancreático y/o retinal.

Objetivo: Describir la evolución a largo plazo de 8 pacientes de un hospital de pediatría.

Métodos: Se evaluaron retrospectivamente edad de diagnóstico, sexo, variables antropométricas, complicaciones y radiología.

Resultados: Masculino/femenino, 6/2. Edad al momento del diagnóstico mediana: 2,54 años. Evolución: 8/8, compromiso respiratorio; 3/8, renal; 2/8, hepático; 1/8, oftalmológico; 1/8, cardíaco. Mediana de estatura al momento del diagnóstico: -1,76 DE; crecimiento posnatal y proporciones corporales, normales. Radiología: 8/8, tórax estrecho y braquifalanga en manos. 5/8, anomalías acetabulares.

Discusión: Es recomendable un seguimiento para monitorear la función renal, hepática y ocular. El pediatra debería sospechar esta entidad ante un recién nacido con tórax estrecho y dificultad respiratoria.

Palabras clave: Crecimiento, estatura, displasia torácica asfixiante, síndrome de Jeune.

ABSTRACT

Asphyxiating Thoracic Dysplasia is an uncommon condition with multiple organ affection and high neonatal mortality. It presents with short stature, short extremities, narrow thorax. With growth, there is respiratory improvement, but emergence of renal, hepatic, pancreatic and/or retinal impairment.

Objective: to describe the long-term evolution of 8 patients of a pediatric hospital.

Methods: we retrospectively evaluated age at diagnosis, sex, anthropometric variables, complications and radiology.

Results: male/female 6/2. Median age at diagnosis: 2.54 years. Evolution: 8/8 respiratory compromise, 3/8 kidney, liver 2/8, 1/8 ophthalmologic, cardiac 1/8. Median height at diagnosis

-1.76 DS, normal postnatal growth and body proportions. Radiology: 8/8 narrow chest and brachyphalangia in hands. 5/8 acetabular abnormalities.

Discussion: for surveillance it is recommended to monitor renal, liver and eye function. The pediatrician should suspect this entity in a newborn with narrow thorax and respiratory distress.

Key words: growth, body height, asphyxiating thoracic dysplasia, Jeune syndrome.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.e357>

INTRODUCCIÓN

La displasia torácica asfixiante (DTA) o enfermedad de Jeune (OMIM 208500) es una enfermedad génica poco frecuente con compromiso multiorgánico. Tiene una incidencia estimada en EE.UU. de 1/100 000-130 000.¹

Esta entidad, actualmente, se incluye dentro de las ciliopatías.² Se ha descrito el compromiso de genes que codifican para proteínas de transporte intraflagelares (IFT80, DYNC2H1, WDR19, TTC21B). La herencia es autosómica recesiva, con considerable variabilidad en su expresión y heterogeneidad genética.^{1,3-8}

El diagnóstico se realiza según criterios clínicos y radiológicos.⁹ Se caracteriza por baja estatura, miembros cortos, braquidactilia, polidactilia. Los hallazgos sobresalientes son un tórax estrecho y dificultad respiratoria.

Las formas más graves presentan alta letalidad (60%-80%) en el período neonatal.⁴ Con la edad, la malformación torácica y la gravedad del cuadro respiratorio tienden a ser menos graves.^{4,9} Sin embargo, está descrita la insuficiencia respiratoria restrictiva más tardía.¹⁰

Los pacientes que sobreviven pueden desarrollar falla renal progresiva, anomalías hepáticas, pancreáticas y retinales.^{9,11}

Los hallazgos radiológicos típicos incluyen los siguientes:⁹

- Tórax estrecho, costillas cortas, horizontalizadas, clavículas altas, en manubrio.
- Huesos ilíacos cortos, acetábulos en tridente. Osificación prematura de la epífisis proximal femoral.

a. Servicio de Crecimiento y Desarrollo.

b. Servicio de Genética.

Hospital "Dr. Prof. Juan P. Garrahan".

Ciudad de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. Rosario Ramos Mejía: rosariorm@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-6-2015

Aceptado: 27-7-2015

- Irregularidades metafisarias.
- En las manos y los pies, falanges cortas, epífisis en cono.

Entre los diagnósticos diferenciales, se incluyen los síndromes de costillas cortas-polidactilia, la displasia toracoringopélvica, los síndromes de Ellis-van Creveld y de Sensenbrenner y la disomía uniparental paterna del cromosoma 14.¹²

OBJETIVOS

Describir la evolución clínica, radiológica y auxológica de 8 pacientes con diagnóstico de DTA que se encuentran en seguimiento por las clínicas multidisciplinarias de displasias esqueléticas de un hospital de pediatría en Buenos Aires, Argentina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron 8 niños de entre 0,43 y 17,41 años de edad (dos mujeres) con diagnóstico clínico y radiológico de DTA⁹ que fueron atendidos en las clínicas multidisciplinarias de displasias esqueléticas de un hospital de pediatría entre los años 1992 y 2015.

En cada paciente, se realizaron mediciones antropométricas por un mismo observador, con técnicas estandarizadas según las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría¹³ en el laboratorio de antropometría del Servicio de Crecimiento y Desarrollo del Hospital. La longitud corporal y la estatura fueron tomadas con instrumentos Harpenden y el peso, con una balanza de palanca. El error técnico de medición intraobservador fue de 0,11 cm, 0,10 cm y 0,10 kg para longitud corporal, estatura y peso, respectivamente.¹⁴

Los datos de peso y longitud corporal al nacer fueron tomados de los registros neonatales en los pacientes que contaban con ellos.

Se recogió la siguiente información: edad decimal, peso, estatura o longitud corporal, longitud de tronco, sexo, motivo de consulta, antecedentes familiares, presencia de complicaciones asociadas o no al diagnóstico de DTA. Se calculó el puntaje Z o puntaje de desvío estándar (DE) del peso y la estatura.¹⁵

La evaluación radiológica estuvo a cargo de 2 de los autores (VF y MGO).

RESULTADOS

La *Tabla 1* resume los datos clínicos y radiológicos de los pacientes descritos.

Existió un predominio del sexo masculino (6/8).

Solo 1 paciente tenía antecedentes familiares de DTA: hermano fallecido con este diagnóstico.

La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 2,54 años (min. de 0,43, máx. de 6,32).

Con respecto al motivo de consulta, solo tres fueron derivados con diagnóstico presuntivo de displasia esquelética.

Tres pacientes presentaron dificultad respiratoria al nacer, aunque todos tuvieron compromiso respiratorio los primeros años de vida. De los mayores de 12 años (n= 4), tres tenían incapacidad ventilatoria restrictiva y uno, incapacidad ventilatoria obstructiva, según la espirometría.

Dentro de las complicaciones extrapulmonares, tres pacientes presentaron compromiso renal; dos pacientes, hepático; un paciente, oftalmológico, y uno, cardíaco.

Desde el punto de vista del crecimiento, todos los pacientes fueron nacidos a término; solo 1 presentó retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) en peso. No contamos con datos de longitud corporal al nacer.

La mediana de déficit de estatura al momento del diagnóstico fue -1,76 DE (min. de -3,48/máx. de +0,04 DE).

Las *Figuras 1 a y b* muestran las curvas de crecimiento en estatura para niñas y niños, respectivamente. Todos presentaron un crecimiento normal. Tres realizaron el empuje puberal. Solo uno de ellos tenía estatura final adulta baja para la población (-2,47 DE, varón). En los 8 niños, la mediana del déficit de estatura en la última consulta fue de -1,25 DE.

Todos tuvieron, en la última consulta, proporciones corporales normales, con relación tronco/estatura en centilo 50 o mayor, lo que indicó una tendencia a miembros cortos.

Los hallazgos radiológicos se describen en la *Tabla 1* y en la *Figura 2*. Se observa la coexistencia de signos radiológicos de Perthes en el paciente 6.

Las familias recibieron asesoramiento genético sobre el riesgo de recurrencia en futuros embarazos.

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo muestra las características clínicas, radiológicas y auxológicas, a largo plazo, de un grupo de pacientes con diagnóstico de DTA que han sobrevivido al período neonatal, sabiendo que, en las estadísticas internacionales, corresponden al 20%-40% de los recién nacidos (RN) con esta enfermedad.⁴

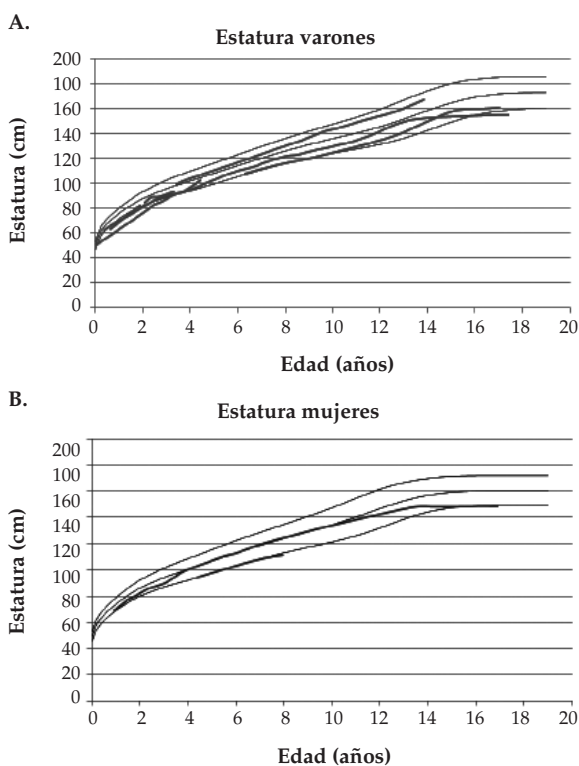
TABLA 1. Datos clínicos y radiológicos de 8 niños con diagnóstico de displasia torácica asfijante

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8
Sexo	M	F	M	M	M	M	F	M
Edad al momento del diagnóstico	5 m.	4 a., 4 m.	2 a., 1 m.	2 a., 1 m.	3 a., 5 m.	6 a., 4 m.	11 m.	8 m.
Motivo de consulta	Dificultad respiratoria	Confirmar DTA	Confirmar DTA	Taquipnea	Bajo peso	Confirmar DE	Retraso de crecimiento Taquipnea	IRAB Tórax estrecho
Antecedentes perinatales	T-PA SDR, 72 h de O ₂	T-PA	T-PA	T-PA	T-PA SDR, 7 d. en UCI	T-PA SDR, 1 m. de O ₂	T-PA	T-BPEG
FENOTIPO								
Tórax angosto	+	+	+	+	+	+	+	+
Braquidactilia	+	+	+	+	+	+		
ANTROPOMETRÍA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO								
Peso (DE)	-0,76	-2,12	-1,32	-1,92	-1,29	-1,69	-1,94	-2,55
Estatura (DE)	-0,62	-2,49	-1,11	-3,48	+0,04	-1,75	-1,34	-3,35
Relación tronco/estatura (centilos)	25-50	75-90	50-75	25	75	50	75	50
COMPROMISO ORGÁNICO								
Respiratorio	BOR, O ₂ dep. hasta 4 a.	BOR entre 6 m. y 2 a.	BOR, O ₂ dep. hasta 1 a., 7 m.	IVO moderada	IVR leve	IVR grave	IVR moderada	BOR
Renal	Normal	Normal	Normal	Proteinuria intermitente, 3 a.	Proteinuria intermitente, 4 a.	IRC, 14 a.	Normal	Normal
Hepático	Normal	Normal	Normal	Aumento de GGT y TGO, TGP, 4 a.	Aumento de GGT, 7 a.	Normal	Normal	Normal
Oftalmológico	N/R	Normal	N/R	Degeneración de la retina, 15 a.	Normal	N/R	Normal	N/R
Cardiológico	Normal	N/R	N/R	Normal	Normal	IT leve	Normal	Normal
RADIOLOGÍA								
Tórax	2 a., 7 m.	9 m. 1 a., 7 m.	2 a., 5 m.	3 a., 6 m. 16 a., 3 m.	9 a., 7 m.	7 a., 7 m. 14 a., 9 m.	RN	1 a., 3 m.
Estrecho	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Costillas cortas, horiz.	Sí	Sí	Sí	Sí	N/E	Sí	Sí	Sí
Unión condrocostal irregular	Sí	Sí	Sí	Sí	N/E	No	No	No
Mejora en la niñez	N/E	N/E	N/E	Sí	N/E	No	Sí	N/E
Caderas	9 m.	7 m.	6 m. 2 a., 5 m.	2 a., 1 m. 16 a., 3 m.	9 a., 7 m. 13 a., 10 m.	6 a. 16 a., 9 m.	1 a. 6 a.	1 a., 3 m.
Íliacos cortos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	<i>Perthes like</i>	No	Sí
Ísquion y pubis cortos	N/E	Sí	Sí	Sí	N/E	<i>Perthes like</i>	Sí	Sí
Espículas lateral y medial	Sí	Sí	Sí	Sí	N/E	<i>Perthes like</i>	No	Sí
Osificación prematura femoral	N/E	Sí	N/E	No	N/E	<i>Perthes like</i>	Sí	No
Normaliza con la edad	N/E	N/E	N/E	Sí	N/E	<i>Perthes like</i>	Sí	N/E

Manos	9 m.	4 a., 5 m.	2 a., 5 m.	5 a., 1 m. 12 a., 2 m.	10 m.	12 a., 6 m. 14 a., 3 m.	6 a.	1 a., 3 m.
Falanges cortas	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Epífisis en cono	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Polidactilia	No	No	No	No	No	No	No	No
Fusión de los metacarpianos	No	No	No	No	No	No	No	No
Braquimetacarpianos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Otros	9 años (caso 6), escoliosis grave							

DTA: displasia torácica asfixiante. DE: displasia esquelética. T: término. PA: peso adecuado. BPEG: bajo peso para la edad gestacional. IRAB: infección respiratoria aguda baja. BOR: obstrucción bronquial recurrente. IVR: incapacidad ventilatoria restrictiva. IVO: incapacidad ventilatoria obstructiva. O₂ dep.: oxígeno-dependiente. IRC: insuficiencia renal crónica. GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa. TGO: glutamato-oxalacetato transaminasa. TGP: glutámico-pirúvico transaminasa. IT: insuficiencia tricuspídea. N/R: no reportado. N/E: no evaluable. M: masculino. F: femenino. m.: meses. a.: años. d.: días. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

FIGURA 1. Gráficos de estatura de varones (A) y mujeres (B)



Ocho niños (6 varones) con diagnóstico de displasia torácica asfixiante. Todos tienen crecimiento normal. Tres de ellos tienen seguimiento hasta el final del crecimiento; solo uno de estos tiene estatura final adulta baja para la población.

Desconocemos datos argentinos sobre incidencia y mortalidad, pero, en el registro de las clínicas multidisciplinarias de DE desde el año 1992 a 2015, de un total de 1409 pacientes evaluados, el 0,57% tiene diagnóstico de DTA.

La mediana de edad de reconocimiento en nuestro grupo fue de 2,54 años, y se observaron dificultades en el reconocimiento temprano. Ninguno de los pacientes tuvo diagnóstico prenatal, a pesar de que la hipoplasia torácica puede evidenciarse a partir de la semana 14 de gesta.^{4,9}

En el seguimiento, se observó que todos los niños presentaron una mejoría en el aspecto respiratorio, al igual que lo referido en la literatura.⁴

Tres niños presentaron compromiso renal. El signo inicial fue proteinuria, entre los 3 y 4 años. Solo uno evolucionó a insuficiencia renal crónica.

La literatura describe un 30% de compromiso renal progresivo después del segundo año de vida. Los primeros hallazgos son defectos en la concentración de la orina por tubulopatía.⁴

El compromiso hepático se observó en dos pacientes, y se detectó aumento enzimático (gamma glutamil transpeptidasa –GGT– o transaminasas) a la edad de 4 y 7 años. La bibliografía refiere disfunción hepática también progresiva en el 30% de los pacientes.^{3,4}

Solo un paciente presentó compromiso de retina, bilateral, que comenzó a los 15 años. Está descrito el compromiso de retina a partir de los 5 años de edad en el 15% de los pacientes. El primer síntoma es la ceguera nocturna.^{3,4}

El número de niños con complicaciones extrapulmonares orgánicas en esta muestra es bajo (total: tres). Esto podría corresponder a la edad (solo cuatro de ellos son mayores de 12 años) o a diferentes causas moleculares descritas en la literatura, no estudiadas en esta serie.

Las causas de las alteraciones multiorgánicas se relacionan con la disfunción ciliar.⁵⁻⁸

No encontramos, en nuestro grupo, pacientes con polidactilia, descrita en el 14%.³

Respecto a la evolución auxológica, de los tres pacientes que han llegado a la etapa final de crecimiento, solo uno presentó baja estatura, a pesar de estar descrita en este síndrome.

Todos nuestros pacientes tenían proporciones corporales normales en la última consulta. Una explicación es su corta edad; aún no habían realizado el empuje puberal, en el que el crecimiento del tronco y el menor crecimiento de los miembros podrían expresarse. La literatura describe 70% de pacientes con miembros cortos.³

Respecto a los hallazgos radiológicos, todos los pacientes presentaron tórax estrecho con costillas cortas al momento del diagnóstico, pero solo cinco tenían anomalías del acetábulo.

En los cuatro pacientes mayores de 12 años, es evidente, al igual que lo referido en la literatura,

la atenuación de los signos en el tórax y la pelvis al avanzar la edad.

Los signos descritos en las manos son de aparición variable y dependientes de la edad.

La literatura describe como causas de muerte la insuficiencia respiratoria en menores de 2 años y la falla renal entre los 3 y los 10 años.³ Hay pocos individuos adultos reportados.

Si bien es una enfermedad poco frecuente, la bibliografía consultada sugiere un seguimiento para monitorear la función renal, hepática y ocular, teniendo en cuenta que las complicaciones pueden aparecer al avanzar la edad (*Tabla 2*).

El pediatra debe sospechar esta entidad ante un RN con tórax estrecho y dificultad respiratoria.

Las familias deben recibir asesoramiento genético, dado que se trata de una entidad con

FIGURA 2. Signos radiológicos de tres niños con diagnóstico de displasia torácica asfixiante



Paciente A: mujer. Edad: 6 meses (perfil); 2 años y 5 meses (frente) (la misma paciente). Las costillas son cortas y horizontalizadas, con irregularidades metafisarias (véase la flecha).

Paciente B: varón. Edad: 14 años. Las falanges distales son cortas. Múltiples epífisis en cono (véase la flecha).

Paciente C: varón. Edad: 2 años. Los huesos ilíacos de la pelvis son cortos. Espículas en los márgenes lateral y medial del acetábulo (véase la flecha). Acetábulo con aspecto de tridente. Edad: 12 años. Las anomalías en la pelvis se normalizan con la edad.

TABLA 2. Seguimiento propuesto para niños con diagnóstico de displasia torácica asfíxica a diferentes edades (modificado de De Vries)

Evaluación clínica	Al momento del diagnóstico.	Frecuente hasta los 2 años, cada 6 meses entre los 2 y los 5 años, luego anual.
Radiología	Al momento del diagnóstico.	
Ecografía abdominorrenal	Al momento del diagnóstico.	A los 2, 5, 10 y 15 años.
Laboratorio (sangre, orina)	Al momento del diagnóstico.	Cada 6 meses hasta los 2 años, luego anual.
Espirometría		A partir de los 5 años o cuando el niño logre la técnica, luego anual.
Evaluación oftalmológica	Al momento del diagnóstico.	A los 5 y 10 años, luego según criterio.

riesgo de recurrencia del 25% para futuros hijos de los padres del niño afectado. ■

REFERENCIAS

- Jeune syndrome. OMIM [Internet]. [Consulta: 28 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/208500>.
- Schmidts M. Clinical genetics and pathobiology of ciliary chondrodysplasias. *J Pediatr Genet* 2014;3(2):46-94.
- Keppeler-Noreuil KM, Adam MP, Welch J, Muilenburg A, et al. Clinical insights gained from eight new cases and review of reported cases with Jeune syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy). *Am J Med Genet A* 2011;155(A):1021-32.
- De Vries J, Yntema JL, Van Die CE, Crama N, et al. Jeune syndrome: description of 13 cases and a proposal for follow-up protocol. *Eur J Pediatr* 2010;169(1):77-88.
- Schmidts M, Arts HH, Bongers EM, Yap Z, et al. Exome sequencing identifies *DYNC2H1* mutations as a common cause of asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome) without major polydactyly, renal or retinal involvement. *J Med Genet* 2013;50(5):309-23.
- Ware SM, Aygun MG, Hildebrandt F. Spectrum of clinical diseases caused by disorders of primary cilia. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8(5):444-50.
- Schmidts M, Vodopiutz J, Christou-Savina S, Cortés CR, et al. Mutations in the gene encoding IFT dynein complex component WDR34 cause Jeune asphyxiating thoracic dystrophy. *Am J Hum Gen* 2013;93(5):932-44.
- Dagoneau N, Goulet M, Geneviève D, Sznajder Y, et al. *DYNC2H1* mutations cause asphyxiating thoracic dystrophy and short rib polydactyly syndrome, type III. *Am J Hum Gen* 2009;84(5):706-11.
- Spranger JW, Brill PW, Nishimura G, Siperti-Furga A, et al. Bone dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2012.
- Leroy P, Martens M, Schott N, Cobben N. Late respiratory failure in Jeune syndrome. *Eur J Pediatr* 2010;169(3):375-6.
- Brueton LA, Dillon MJ, Winter RM. Ellis-van Creveld syndrome, Jeune syndrome, and renal-hepatic-pancreatic dysplasia: separate entities or disease spectrum? *J Med Genet* 1990;27(4):252-5.
- Jeune syndrome. Orphanet [Internet]. [Consulta: 8 de junio de 2015]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=283&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=jeune-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Jeune-syndrome--Jeune-asphyxiating-thoracic-dystrophy-&title=Jeune-syndrome--Jeune-asphyxiating-thoracic-dystrophy-&search=Disease_Search_Simple.
- Lejarraga H, Heinrich J, Rodríguez A. Normas y técnicas de mediciones antropométricas. *Rev Hosp Niños B Aires* 1975;17:176-81.
- Caíno S, Adamo P, Kelmansky D, Lejarraga H. Impacto del entrenamiento sobre el error de mediciones antropométricas. *Arch Argent Pediatr* 2002;100(2):110-3.
- Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3.^{ra} ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.