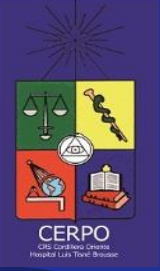


# Distrofia torácica asfixiante

Zahida Salazar de la Cuadra

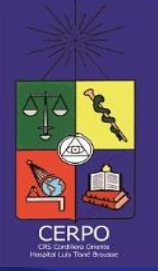
**CERPO**

**Centro de Referencia Perinatal Oriente  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile**



# Displasias esqueléticas

- Gran grupo heterogéneo de condiciones que involucran la formación y crecimiento del hueso.
- **Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2015 Revision**
  - 436 tipos de displasias
  - 42 grupos mayores según características principales.
  - Radiológico, etiología molecular, herencia
  - Facilitar el diagnóstico.



## Grupo 9: Ciliopatías con compromiso esquelético mayor

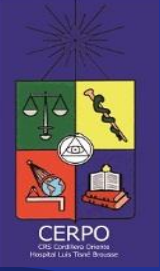
- **Ciliopatías:** grupo heterogéneo de enfermedades (mono) genéticas, que causan disfunción del complejo cilio-centrosoma (cilio primario).
  - Traducción de señales celulares
  - Polaridad celular
  - Crecimiento neuronal
  - Diferenciación o mantenimiento de los tejidos.

**Grupo 9 son todas autosómicas recesivas.**



# Ciliopatías con compromiso esquelético mayor

- **Displasia condroectodermica – *Ellis-van Creveld***
- **Síndrome costilla corta-polidactilia tipo 1/3 – *Saldino-Noonan/Verma-Naumoff***
- **Displasia torácica asfixiante – *Jeune* \***
- Síndrome costilla corta-polidactilia tipo 2 – *Majewski*
- Síndrome costilla corta-polidactilia tipo 4 – *Beemer*
- Síndrome costilla corta-polidactilia tipo 5
- Síndrome oro-facial-digital tipo 4 – *Mohr-Majewski*
- Displasia craneoectodermal tipo 1/2– *Levin-Sensenbrenner*
- Displasia toracolaringopelvica – *Barnes*
- Síndrome cerebro-costo-mandibular



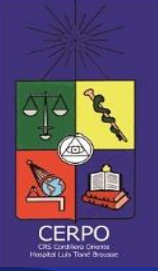
# Distrofia torácica asfisiante

## Síndrome de Jeune



# Frecuencia

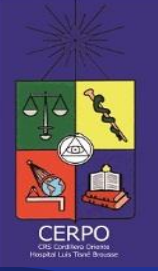
- **Trastorno hereditario autosómico recesivo.**
- **Frecuencia**
  - **Displasias esqueléticas: 2,4/10,000 nacimientos**
  - **Displasias esqueléticas: 7,5/10,000 embarazos**
  - **DTA: 1/100,000 – 130,000 personas**



# Genética

- Se han identificado mutaciones al menos 11 genes que pueden originar la enfermedad
  - IFT80 el primero asociarse
  - DYNC2H1 involucrado en la mitad de los casos
  - Otros: CEP120, CSPP1, IFT140, IFT172, TTC21B, WDR19, WDR34, WDR35, WDR60.
  - 70% de las personas con DTA tienen mutaciones en uno de los genes conocidos.

***Mutaciones en un mismo gen pueden dar diferentes tipos de displasias, y diferentes genes mutados pueden dar un mismo tipo de displasia.***



# Fisiopatología

- Los genes DTA → proteínas de cilios → transporte intraflagelar. (desde y hacia cilios)
- Cilios → vías diferentes de señalización química → ruta Sonic Hedgehog.

**En particular, Sonic Hedgehog parece ser esencial para la proliferación y diferenciación de las células que finalmente dan lugar a cartílago y hueso.**



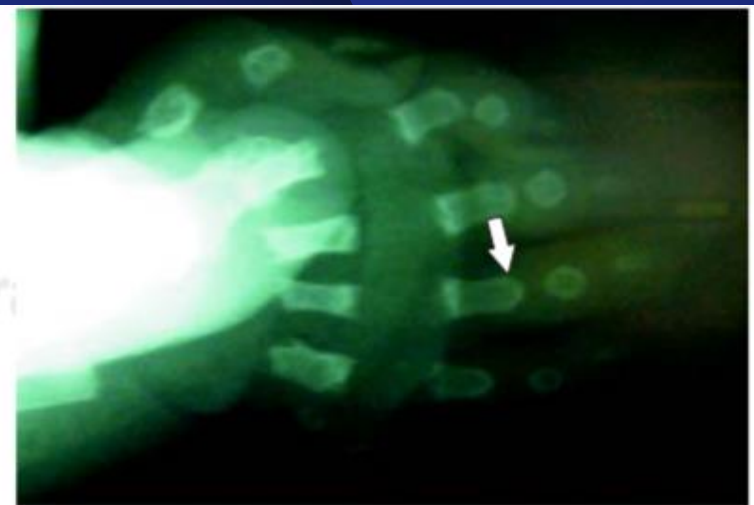


# Clínica

- **Fenotipo:**
  - **Tórax pequeño, estatura baja, costillas, brazos y piernas cortas.**
  - **Otros esqueléticos: pelvis y clavículas anómalas, extremos de huesos largos en forma de cono, polidactilia.**
  - **Otros sistemas: alteración renal, cardiacos, estenosis subglótica.**
  - **Menos frecuente: alt hepática, quistes pancreáticos anomalía dental, distrofia de retina.**
- **Letalidad variable según expresión fenotípica**



**Figura 1.** Fenotipo del síndrome de Jeune: tórax estrecho y abdomen prominente, polidactilia, extremidades cortas.

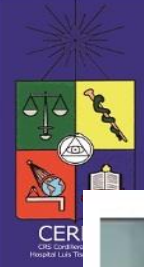


**Figura 3.** Rx de mano, polidactilia y huesos de falanges con forma de cono.



**Figura 2.** Hallazgos radiológicos del síndrome de Jeune, clavículas "altas" (flecha), huesos largos cortos y ensanchados, pelvis hipoplásica, tórax óseo "en campana".





CER  
Central Board of Secondary Education  
New Delhi, India



Jeune Syndrome

Manish Bhatta





# Evaluación prenatal

- **Sospecha inicial**
  - Femur corto:  $<p5$  o 2DS
  - Constitucional, aneuploidias (soft marker), RCF, displasia esquelética
  - Seguimiento: si decrece, femur corto, longitud femur/pie  $<0,9$ , femur/abd  $<0,16$
- **Establecer el diagnostico de displasia esquelética**
  - Referir a experto
  - Patrón de acortamiento, forma, contorno, minerlización, angulación, fracturas, ausencias, articulaciones.
  - Otros huesos: columna, manos y pies, calota, cara, costillas, pelvis
  - Otros órganos.

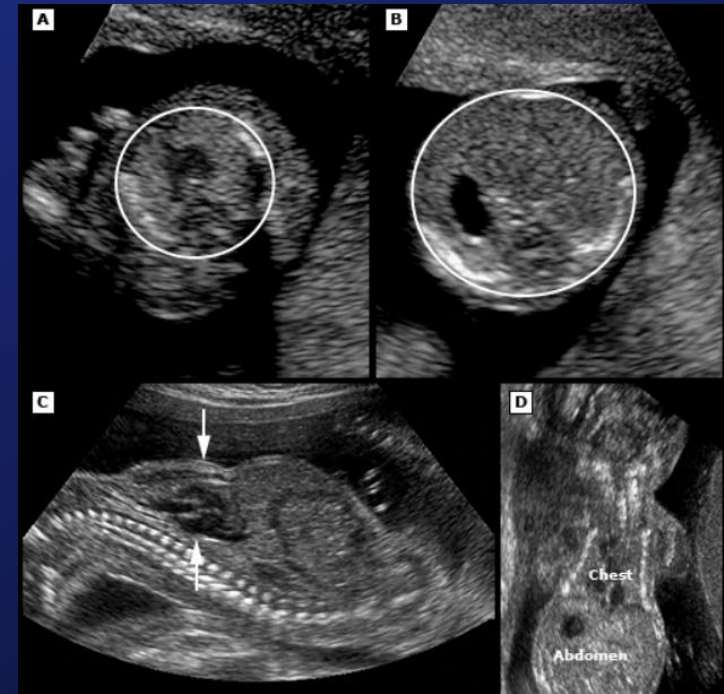


# Evaluación prenatal

- **Otros técnicas de imagen**
  - 3D: complemento al 2D, rendering de hueso y estudio facial.
  - MRI: complementario en estudio de cerebro o autopsia virtual.
  - Radiografía: importante rol post natal.
  - TAC 3D: autopsia virtual.
- **Rol del diagnóstico molecular**
  - Discutida utilidad para embarazo en curso
  - Consejería para futuros embarazos
- **Predicción de letalidad → información pronóstica**

# Predicción de letalidad

- Circunferencia de torax <p5 (vision 4 camaras)
- Relación circunferencia T/A <0.7
- Longitud torácica corta (cuello-diafragma)
- Costillas <70% de circunf de torax (4c)
- Estrechez anteroposterior del torax (sagital)
- Torax concavo o en campana (coronal)
- Relación cardiorcica > 0.5
- Relación CT/LF <0.16



Poco dato en displasias, estudios de volumen pulmonar son principalmente en hernia diafragmática



# Diagnóstico diferencial

- Clínicamente la DTA está dentro de la familia de displasia/hipoplasia costal, con o sin polidactilia.
- El diagnóstico diferencial debe establecerse con todas aquellas displasias esqueléticas que cursan con tórax pequeño y costillas cortas

## Cuadro I. Grupo de displasia/hipoplasia costal (con o sin polidactilia).

Tipo I, Saldino-Noonan

Tipo II, Majewski

Tipo III, Verma-Naumoff

Tipo IV, Beemer-Langer

Displasia torácica asfixiante (Jeune)

Displasia condroectodérmica (Ellis van Creveld)





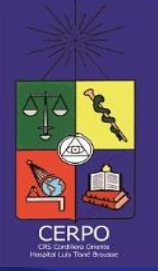
Cuadro II. Diagnóstico diferencial de pacientes con restricción torácica.

	<i>Sd. Jeune</i>	<i>Sd. Ellis-van Creveld</i>	<i>Sd. Saldino-Noonan</i>	<i>Sd. Majewski</i>	<i>Sd. Naumoff</i>	<i>Sd. Beemer Langer</i>
Prevalencia	Frecuente	Raro	Frecuente	Muy raro	Raro	Raro
<b>Clinica</b>						
Rest. torácica	++	+	+++	+++	+++	+++
Polidactilia	+	++	++	++	++	++
Cardiopatía	+	+	+++	+	++	++
Otros	Enf. renal	Displasia ectodérmica	Anomalia genitourinaria y gastrointestinal	Fisura labio palatina	Anomalías renales	Fisura labio palatina, alt. gastrointestinal y genitourinaria
<b>Radiología</b>						
Acortam. huesos tubulares	+	+	+++	++	+++	++
Costillas hipoplásicas	++	++	+++	+++	+++	+++
Osificación defectuosa de cuerpos vertebrales	—	—	++	—	+	++



# Manejo post natal

- **Letalidad variable según compromiso pulmonar: 40% muere**
  - **Soporte respiratorio**
- **Ofrecer estudio post natal para diagnóstico etiológico y consejo reproductivo posterior**
- **De los sobrevivientes pueden alcanzar adultez temprana, intelecto normal.**
- **Apoyo psicológico y multidisciplinario.**



# Bibliografía

- Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Sangiorgi L, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Superti-Furga A, Warman M, Unger S. 2015. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. Am J Med Genet Part A 167A:2869–2892.
- Friedhelm Hildebrandt, M.D., Thomas Benzing, M.D., and Nicholas Katsanis, Ph.D. N Engl J Med 2011; 364:1533-1543
- Annu Rev Genomics Hum Genet. 2015;16:199-227. Epub 2015 4 22.
- Schmidts, Miriam. (2014). Clinical genetics and pathobiology of ciliary chondrodysplasias. Journal of pediatric genetics. 3. 49-64. 10.3233/PGE-14089.
- Approach to prenatal diagnosis of the lethal skeletal dysplasias – UpToDate Dec 2017