

Síndrome de Jeune tipo II clínico y enfermedad renal crónica terminal. Reporte de caso

Clinical Jeune syndrome type II and end-stage chronic kidney disease. Case report

Adriana Aralde¹, Silvia Analía Fernández¹, María Isabel Barros¹, Daniela Montanari², Clemencia Correa Uriburu³

ABSTRACT

Ciliopathies encompass numerous clinical entities caused by anomalies in the structure or function of primary cilia. Among them, Jeune Syndrome (JS) is described as a rare skeletal dysplasia with its variants: type I with short survival and type II with a narrow thorax, shortening of long bones, pelvic abnormalities, cardiac and renal complications, pulmonary hypoplasia, retinitis pigmentosa, and normal intellect. This report describes an 8-year-old girl with a clinical diagnosis of type II JS and end-stage chronic kidney disease. The genetic study detected variants in *DYNC2I1* (probably a pathogenic heterozygous variant), *TTC21B* (a heterozygous variant of uncertain clinical significance), and *ACAN* genes (a heterozygous variant of uncertain clinical significance). The detected variants are located in genes related to the structure and function of the primary cilia, suggesting that the observed clinical feature in the case is a ciliopathy.

Keywords: Ciliopathies; Jeune syndrome type II; genetic etiology; chronic kidney disease.

RESUMEN

Las ciliopatías abarcan numerosas entidades clínicas originadas por

anomalías de estructura o función de cilios primarios. Entre ellas se describe el Síndrome de Jeune (SJ) displasia esquelética poco frecuente con sus variantes: tipo I de corta sobrevivencia y tipo II con tórax estrecho, acortamiento de huesos largos, anomalías pélvicas, complicaciones cardíacas, renales, hipoplasia pulmonar, retinitis pigmentaria e intelecto normal.

En este reporte se describe una niña de 8 años con diagnóstico clínico de SJ tipo II con enfermedad renal crónica terminal (ERCT). El estudio genético detectó variantes en los genes *DYNC2I1* (variante heterocigota probablemente patogénica), *TTC21B* (variante heterocigota de significado clínico incierto) y *ACAN* (variante heterocigota de significado clínico incierto). Las variantes detectadas se encuentran en genes relacionados con la anatomía y función de los cilios primarios, vinculando el cuadro clínico encontrado con las ciliopatías.

Palabras Clave: Ciliopatías; síndrome de Jeune tipo II; etiología genética; enfermedad renal crónica.

INTRODUCCIÓN

Las ciliopatías abarcan numerosas entidades clínicas originadas por anomalías de estructura o función de los cilios primarios. El SJ o displasia

Correspondencia:

Adriana Aralde
ORCID:
0000-0002-9144-2810
adriaralde@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 15-03-2024
Corregido: 24-06-2024
Aceptado: 24-07-2024

1) Servicio de Nefrología, Hospital del Niño Jesús, Tucumán, Argentina

2) Servicio de Genética, Hospital del Niño Jesús, Tucumán, Argentina

3) Residencia postbásica de Nefropediatría, Hospital del Niño Jesús, Tucumán, Argentina

torácica asfixiante (DTA), perteneciente a este grupo, es una displasia esquelética de origen genético y herencia autosómica recesiva^(1,3,6). Descripto inicialmente por Jeune (1955), reporta prevalencia de 1/100.000 a 130.000 nacidos vivos, con elevada morbimortalidad asociada a complicaciones respiratorias⁽³⁾. Sus formas clínicas son la severa o tipo I, 70 % de los casos, con óbito precoz y la moderada o tipo II, 30% de los casos, con suficiencia ventilatoria, pero con otras complicaciones como compromiso renal^(6-9,10,11,12).

En el tipo II, el fenotipo presenta tórax estrecho, hipoplasia pulmonar, acortamiento de huesos largos, anomalías pélvicas, cardíacas, renales, retinitis pigmentaria e intelecto normal. La prevalencia del compromiso renal es desconocida, pudiendo ocasionar insuficiencia renal por fibrosis intersticial difusa y alteraciones tubulares^(11,15).

Estudios recientes identificaron variantes en genes codificantes de proteínas para la estructura y función de los cilios (TRIM59-IFT80, TTC21B-IFT139, IFT1140, WDR19 y DYNC2H1-DNCH2)^(2,14).

El objetivo del presente reporte es describir un caso con diagnóstico clínico de SJ tipo II, con compromiso renal progresivo y grave.

CASO CLÍNICO

Niña que ingresó a nuestro hospital con disnea, polipnea, palidez generalizada, encefalopatía hipertensiva y síndrome convulsivo.

Antecedentes personales: hija única, de pareja sana, joven, no consanguínea. Embarazo controlado, sin complicaciones ni detección prenatal de displasia esquelética. Parto por cesárea, 36 semanas de gestación, peso adecuado (3200 g). Requirió internación neonatal por hipoxia severa y bradicardia. Presentó tórax infundibuliforme, acortamiento mesomérico de miembros superiores e inferiores, polidactilia postaxial en pie izquierdo.

Examen físico a los 8 años: talla 106cm (DS: -3.13), peso 16.4 kg (DS: -3.07). Tórax estrecho, extremidades cortas, braquidactilia, polidactilia postaxial en pie izquierdo (**Foto 1**).

Hipertensión arterial (160/120 mm Hg), oligoanuria, deterioro severo de función renal, anemia y acidosis metabólica.

Necesitó terapia de reemplazo renal mediante diálisis peritoneal durante 24 meses hasta su trasplante renal, con donante vivo no consanguíneo.

Foto 1: Fenotipo externo paciente



Foto 1: Baja talla, bajo peso, tórax infundibuliforme, extremidades superiores e inferiores cortas, hiperlordosis lumbar, braquidactilia en manos y pies, bilateral simétrica y polidactilia postaxial en pie izquierdo.

Estudios complementarios:**Ecografía renal y vesical**

RD 59x24 mm pequeño, sin diferenciación corticomedular

RI 70x20 mm con aumento de ecogenicidad, sin diferenciación corticomedular. Sin imágenes quísticas. Eco doppler renal: disminución de la velocidad y aumento de IR cortical 0.8 (VR hasta 0.5).

Ecografía abdominal

Normal, sin imágenes quísticas en otros órganos.

Ecocardiograma Doppler

Insuficiencia mitral y tricuspídea leve, seno coronario dilatado, derrame pericárdico leve.

Electrocardiograma

Trastornos de repolarización.

Monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA)

Hipertensa con patrón non dipper.

Evaluación oftalmológica

Normal

Espirometría basal

Función ventilatoria normal.

Evaluación neurológica

TAC cerebro normal, EEG normal.

Laboratorio

Urea 252 mg/dl, creatinina 8 mg/dl (FG 7 ml/min estimado por fórmula de Schwartz), Hb 6 gr/dl, pH 7.20 bicarbonato 7, proteínas totales 6.1 g/dl, albúmina 3.9 g/dl, y ácido úrico 4.6mg/dl. Perfiles lipídico y hepático normales.

Orina completa

Densidad 1.005, pH 6, proteínas trazas, hemoglobina (+), hematíes 10-12, leucocitos 2-3, proteinuria 265mg/día y volumen urinario 680ml/día.

Ferremia: 59 ug/dl (VN 50-170), Transferrina: 206 ug/dl (VN 250-400), porcentaje de saturación de Transferrina: 29% (VN 20-55), Ferritina: 186ng/ml (VN en niños 7-142ng/ml), C3 110 mg/dl (VN 60-170), C4 44mg/dl (VN 20-60) y ASTO negativo (VN hasta 200).

Valoración de metabolismo óseo mineral

Fósforo 8.9 mg/dl (VN hasta 5.5), calcemia 9 mg/dl (VN 8.5-10.5), PTH: 788 pg/ml (VN 10-69 pg/ml) y vitamina D (25-hidroxicalciferol) 16.9ng/ml (VN mayor de 30).

Marcadores virales: Epstein Barr IgM, CMV IgM, VDRL, HCV, Toxoplasma, Chagas, AgHBs y HIV negativos.

Perfil tiroideo

TSH: 4.57uUI/ml (VN 0.27-4.00), T4 libre: 1.49ng/dl (VN 0.80-1.70) y Ac. anti-tiroperoxidasa 9.10UI/ml (VN hasta 34).

Radiografías

Tórax infundibuliforme, platiespondilia, escotadura tridente, acortamiento mesomélico de huesos largos, braquidactilia, ensanchamiento metafisario, polidactilia postaxial en pie izquierdo (**Foto 2**). Edad ósea acorde a edad cronológica.

Foto 2: Radiología de miembro superior y mano

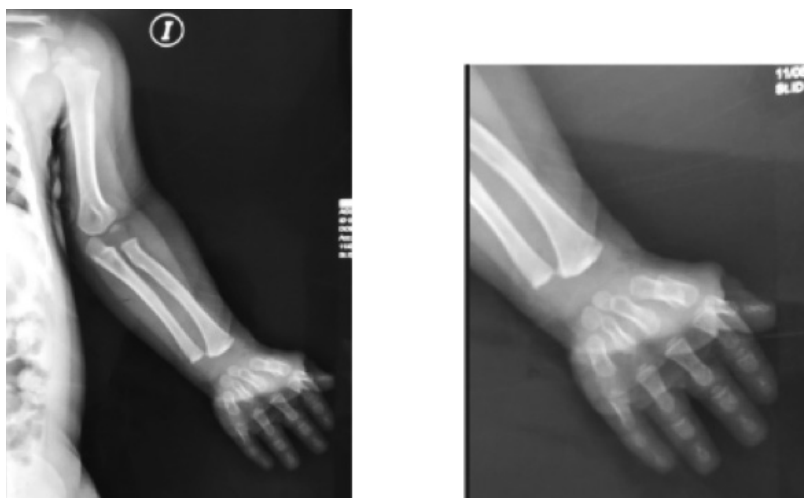


Foto 2: Edad 2 años. Radiología de miembro superior y mano 2 años de edad: miembros superiores cortos con ligero incurvamiento radial, braquidactilia marcada con acortamiento de metacarpianos y falanges.

Estudio genético

Se realizó secuenciación de exoma y genoma mitocondrial por Next Generation Sequencing y análisis de variaciones en el número de copias en genes candidatos, expresado en los términos HPO (Human Phenotype Ontology). Se identificaron:

1) Gen *WD repeat-containing protein 60* (WDR60-DYNC2I1; OMIM *615462) variante detectada (RefSeq NM_018051.5): c.1389_1392del; proteína (NP_060521.4): p. (Cys464Glufs*35) en heterocigosidad, de significado clínico probablemente patogénico.

2) Gen *Tetratricopeptide repeat domain-containing protein 21B* (TTC21B; OMIM *612014), variante detectada (RefSeq NM_024753.5): c.2972G>A; proteína (NP_079029.3): p. (Arg99His) en heterocigosidad, de significado clínico incierto.

3) Gen *Aggrecan* (ACAN; OMIM *155760): variante detectada (RefSeq NM_001369268.1): c.2359C>A; proteína (NP_037359.3): p. (Pro787THR) en heterocigosidad, de significado clínico incierto.

No se identificaron otras variantes con significado clínico en el panel de 73 genes.

DISCUSIÓN

El diagnóstico clínico-radiológico y los hallazgos genéticos incluirían a nuestra paciente dentro de las ciliopatías, grupo de patologías heterogéneas, en el cual el compromiso renal adquiere distintas presentaciones: poliquistosis renal, nefronoptosis y displasia/hipoplasia renal^(5-9,10,11,12-15).

Desde el punto de vista genético, se confirmaron en la paciente variantes en:

1) gen WDR60-DYNC2I1 relacionado con el ciclo celular y la formación ciliar. Sus variantes patogénicas se asocian a Displasia torácica de costillas cortas 8, con o sin polidactilia. La variante detectada en exón 11 (c.1389_1392del) se clasifica como probablemente patogénica según el laboratorio efector del estudio.

Las displasias torácicas con o sin polidactilia presentan tórax estrecho, costillas y huesos tubulares cortos y acetábulo en tridente, configurando un fenotipo similar al de nuestro caso. El síndrome de Ellis-van Creveld y el SJ o DTA, síndromes de costillas cortas, polidactilia y síndrome de Mainzer-Saldino pertenecen a este grupo. Algunas formas son letales en período neonatal por su compromiso respiratorio; otras permiten la supervivencia y

presentan complicaciones orgánicas posteriores, como en nuestro caso⁽⁷⁾. Los datos de secuenciación masiva exómica, reportados por Mc Inerney-Leo, detectaron una niña española con SJ que fue heterocigota compuesta para mutaciones en DYNC2I1⁽⁸⁾. Otros reportes asocian el SJ con variantes homocigotas o heterocigotas compuestas para este gen^(7,8). Considerando el fenotipo clínico-radiológico de nuestro caso, la variante del gen DYNC2I1 sería el principal dato genético a considerar.

2) El gen TTC21B codifica una proteína para transporte intraflagelar retrógrado y función ciliar⁽²⁾. Sus variantes patogénicas se asocian a Nefronoptosis tipo 12 y a Displasia torácica de costillas cortas 4, con o sin polidactilia. La variante identificada, tipo missense, se clasifica de significado clínico incierto.

La Nefronoptosis tipo 12 es causada por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas para este gen⁽²⁾. El deterioro progresivo de la función renal sin anomalías nefrourológicas previas (quistes, malformaciones) coinciden con la evolución de nuestra paciente a ERCT.

La Displasia de costillas cortas 4 con o sin polidactilia se asocia a compuestos heterocigotas para el gen TTC21B. Mc Inerney-Leo reportó un niño con baja talla, tórax estrecho, braquidactilia, polidactilia en mano y pie izquierdo, acortamiento de huesos largos y enfermedad renal terminal, que presentaba una variante homocigota en TTC21B y variantes heterocigotas en otros genes para ciliopatías (DYNC2H1 y EVC). Se destacaron dichos genes como modificadores del fenotipo^(2-7,9).

3) El gen ACAN codifica proteína de matriz extracelular de cartílago. Sus variantes patogénicas, en heterocigosis, se asocian a Displasia espondiloepifisaria tipo Kimberley y a baja estatura con edad ósea avanzada, con o sin osteoartritis de inicio temprano y/u osteocondritis disecante⁽⁴⁾.

La Displasia espondiloepifisaria tipo Kimberley es una displasia espónilo-epifisaria leve, con baja talla, hábito pícnico y osteoartropatía progresiva⁽⁴⁾.

La baja talla con edad ósea avanzada con o sin osteoartritis de comienzo precoz y/u osteoartritis disecante también es ocasionada por mutación heterocigota en este gen.

En nuestra paciente hubo variante tipo missense en gen ACAN de significado clínico incierto. La niña presentó baja talla marcada y braquidactilia,

pero no tuvo osteoartritis, osteocondritis disecante, edad ósea avanzada ni otros síntomas de daño articular por lo que la variante en este gen sería la de menor relevancia para su fenotipo y evolución.

Se identificó también microduplicación en cromosoma 22q11.2, que suele producir fenotipo variable, no relacionado con el fenotipo de la paciente. Ver Diehl describió un caso con afectación esquelética que no coincidió en modo, distribución ni intensidad con nuestra paciente⁽¹³⁾. No se identificaron variantes con significado clínico en el ADN mitocondrial de la niña.

La variedad y heterogeneidad de los datos genéticos reportados para ciliopatías, permiten considerar que las variantes detectadas en la paciente pudieran ser las responsables de su fenotipo, ya que son variantes no benignas en genes relacionados con la anatomía y función de los cilios primarios. Lo evidente desde su nacimiento fue el diagnóstico de displasia esquelética con polidactilia, esto último orientador hacia ciliopatías, a partir de lo cual se priorizó su seguimiento nefrológico. Aunque el estudio genético no permitió definir un diagnóstico “clásico”, detectó la presencia de variantes en genes responsables de ciliopatías: DYNC2I1 y TTC21B.

En conclusión, se vuelve imprescindible conocer la entidad desde su origen genético y comprender su fisiopatogenia como un proceso complejo de interacciones entre genes y proteínas que culminan en el efecto, que es el paciente y su enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Baujat G, et al. Asphyxiating thoracic dysplasia: clinical and molecular review of 39 families. Genotype phenotype correlations. *Journal of Medical Genetics*. 2012 Volume 50, Issue 2:91-8.
- 2) Davis E, Zhang Q, Liu Q, Diplas B H, Davey L M, et al. TTC21B contributes both causal and modifying alleles across the ciliopathy spectrum. *Nature Genet*. 2011. 43: 189-196, 2011. Note: Erratum: Nature Genet. 2011. 43: 499 only.
- 3) De Vries J, et al. Jeune syndrome: description of 13 cases and a proposal for follow up protocol Original Paper. *Eur J Pediatr*. 2010. 169: 77 88 5
- 4) Gleghorn L, Ramesar R, Beighton P, Wallis G. A mutation in the variable repeat region of the aggrecan gene (AGC1) causes a form of spondyloepiphyseal dysplasia associated with severe, premature osteoarthritis. *Am. J. Hum. Genet*. 2005. 77: 484-490.
- 5) Guajardo González C D, et al. Hallazgos renales en un paciente con distrofia torácica asfixiante (síndrome de Jeune). *Bol Med Hosp Infant Méx*. 1991. 48(1): 46-50.
- 6) Huber C, Cormier-Daire V. Ciliary disorder of the skeleton. *Am J Med Genet*. 160C: 165-174, 2012.
- 7) McInerney-Leo AM, Schmidts M, Cortes CR, Leo PJ, Gener B, et al. Short -ribs polydactyly and Jeune syndromes are caused by mutations in WDR60. *Am. J. Hum. Genet*. 93: 515-523, 2013.
- 8) McInerney-Leo AM, Harris JE, Leo PJ, Marshall M S, Gardiner B, et al. Whole exome sequencing is an efficient, sensitive and specific method for determining the genetic cause of short-ribs thoracic dystrophies. *Clin. Genet*. 88: 550-557, 2015.
- 9) Rémi S, et al. Nephronoptosis. Educational Review. *Pediatr Nephrol* (2009) 24:2333 2344. 13
- 10) Shah K J et al. Renal lesion in Jeune's syndrome. *British Journal of Radiology*. 53, 432 436, 1980. 14
- 11) Stokman M, Lilien M, Knoers N. Nephronophthisis-Related Ciliopathies Synonym: NPHP-RC. *Gene Reviews* [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11116]. June 23, 2016. Last Update: March 2, 2023.
- 12) Van De Weghe JC, Gómez A, Doherty D. The Joubert–Meckel–Nephronophthisis Spectrum of Ciliopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2022. August 31; 23: 301–329.
- 13) Ver Diehl A, et al. An atypical 0.73MB microduplication of 22q11.2 and a novel SALL4 missense mutation associated with thumb agenesis and radioulnar synostosis. *American Journal of Medical Genetics* 2015. Part A. 167(7), 1644-1649.
- 14) WalzakSztulpa J, Wawrocka A, Doornbos C, Van Beek R, et al. Identical IFT140 variants cause variable skeletal ciliopathy. Challenges for the accurate diagnosis. *Frontiers in Genetics*. July 2022. Volume 13.
- 15) Zapata Aguilar E, et al. Síndrome de Jeune en un paciente pediátrico: reporte de caso clínico. *Horiz Med* 2018; 18(3):90 95.