

¹Maricela Guerrero-González,
²Marina Fernández del Campo-Chenque,
³Juan Manuel Ortiz-Trejo

¹Departamento de Cirugía Pediátrica, Hospital General de Zona 1

²Departamento de Imagenología, Hospital General de Zona 1

³Departamento de Epidemiología, Unidad de Medicina Familiar 1

Instituto Mexicano del Seguro Social, Zacatecas, México

Síndrome de Jarcho-Levin.

Caso asociado con hipotiroidismo materno

Comunicación con: Juan Manuel Ortiz-Trejo

Tel: (492) 925 3606 al 13, extensión 41442

Correo electrónico: juan.ortizt@imss.gob.mx;

jmot1777@yahoo.com.mx

Resumen

Introducción: el síndrome de Jarcho Levin se caracteriza por malformaciones que desencadenan insuficiencia respiratoria y muerte neonatal temprana. Es necesario sistematizar el reporte para conocer la frecuencia y la expresión heterogénea de las manifestaciones, para establecer un diagnóstico precoz y brindar consejería.

Caso clínico: recién nacida producto de la tercera gestación de una mujer de 29 años de edad con antecedentes de tres abortos previos, uno gemelar y portadora de hipotiroidismo. La ecografía prenatal a las 28-29 semanas de gestación evidenció polihidramnios, leve atresia de duodeno, probable páncreas anular y agenesia de vértebras lumbares. Nació a término, con cráneo turricéfalo, cuello corto, disociación toracoabdominal, estenosis anal, genitales externos hipotróficos, miembros pélvicos hipoplásicos, hiperflexión poplitea. Por estudios de imagenología se identificó atresia intestinal, escoliosis, agenesia de vértebras lumbares, defectos de segmentación de cuarta y quinta costillas derechas. La laparotomía confirmó malrotación de intestino delgado y colon y páncreas anular completo con divertículo de Meckel.

Conclusiones: el síndrome de Jarcho-Levin es un conjunto de fenotipos derivados de malformaciones esqueléticas y de otros órganos, cuya severidad dependerá el pronóstico.

Palabras clave

anomalías múltiples
disostosis
hipotiroidismo

Summary

Background: Jarcho Levin syndrome is an eponym consisting with a set of multiple vertebral and rib anomalies, characterized by a short neck, short trunk and short height, which trigger respiratory failure and early neonatal death. The frequency and spectrum of morphological defects in our environment is unknown. The purpose is to report a case.

Case report: a female newborn, product of the third pregnancy in a woman of 29 years, with a history of three previous miscarriages; she had a twin pregnancy and hypothyroidism later. Prenatal ultrasound performed at 28-29 weeks of gestation showed polyhydramnios, mild duodenal atresia, annular pancreas likely, agenesis of lumbar vertebrae. Springs out at 38 week, turreted skull, short neck, thoracoabdominal dissociation, anal stenosis, hypotrophic external genitalia, hypoplastic pelvic limbs, popliteal hyperflexion. Imaging identifies intestinal atresia, scoliosis, lumbar vertebrae agenesis, defects of segmentation on fourth and fifth right ribs. Laparotomy confirmed bad rotation of small intestine and colon, complete anular pancreas with Meckel diverticulum.

Conclusions: this syndrome is a set of phenotypes derived from skeletal malformations and other defects. The outcome is according with the severity and quality.

Key words

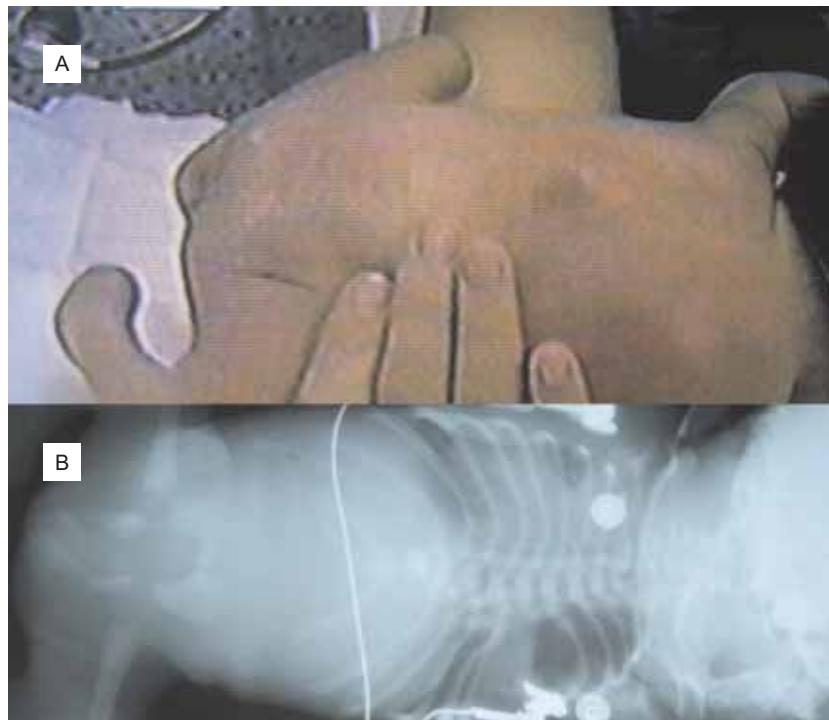
abnormalities, multiple
dysostoses
hypothyroidism

Introducción

El síndrome de Jarcho Levin es una enfermedad poco frecuente derivada de una displasia esquelética, caracterizada por malformaciones heterogéneas. Se han informado casos con alteraciones cardíacas, urinarias, gastrointestinales, neurológicas y genitourinarias, con implicaciones respiratorias por la displasia

espondilocostal o torácica, pudiendo desencadenar insuficiencia respiratoria y muerte neonatal temprana.¹⁻⁴ El diagnóstico prenatal permite la asesoría sobre la viabilidad fetal.^{5,6} Es un trastorno autosómico recesivo o dominante, que por la segmentación vertebral anormal, los defectos de la columna vertebral y la fusión bilateral completa de las costillas en la unión costovertebral, da la apariencia de forma de un cangrejo.

Figura 1 A) Protrusión lumbosacra correspondiente a terminación de columna vertebral por deformidad toracolumbar. B) Columna con regresión caudal y múltiples malformaciones torácicas



En familias de Puerto Rico se ha encontrado que la principal causa de la forma clásica es una mutación fundadora-efecto en el gen MESP2.^{7,8} Se conocen dos variantes:

- La disostosis espondilocostal tiene una escoliosis congénita con una variada combinación de ausencias vertebra-

les y costillas fusionadas; la insuficiencia respiratoria puede provocar la muerte.

- La espondilotorácica rara vez tiene escoliosis importante, pero su tasa de mortalidad es cercana a 50 % por complicaciones respiratorias debido al síndrome de insuficiencia torácica.⁹

Figura 2 La radiografía anteroposterior muestra deformidad del hemitórax derecho en "forma de cangrejo" por fusión del primer, segundo, sexto y séptimo arcos costales, produciendo solución de continuidad en la caja torácica





Figura 3 Cadera con agenesia coccígea, fémures deformados, agenesia tarsal incompleta, pie equino varo

Pueden presentarse formas incompletas de Järcho-Levin con hernia diafragmática y cardiopatía congénita.¹⁰ En varios informes se describe un gran número de anomalías asociadas, como en el tumor de Wilms bilateral asociado con enfermedad renal quística.¹¹ Los defectos del tubo neural son posibles e incluyen hemivértebras cervicotorácicas y la disminución del número de costillas;¹² en autopsias se ha identificado hipoplasia pulmonar con hernia diafragmática, rotación anómala del intestino anterior, páncreas sin condensar y drenaje anómalo de la vena cava superior.¹³

Los trastornos de la tiroide son comunes en el embarazo, pudiendo dar lugar a complicaciones obstétricas y neonatales, además de infertilidad, lo que incrementa la incidencia de aborto, parto prematuro, bajo peso y retraso en el desarrollo psicomotor. El hipotiroidismo ocurre aproximadamente en 2.5 % de los embarazos, en estos casos es recomendable incrementar las dosis de yodo pues estudios recientes han revelado que incluso la ingesta de yodo leve o moderada puede favorecer el desarrollo neuropsicológico del producto.^{14,15}

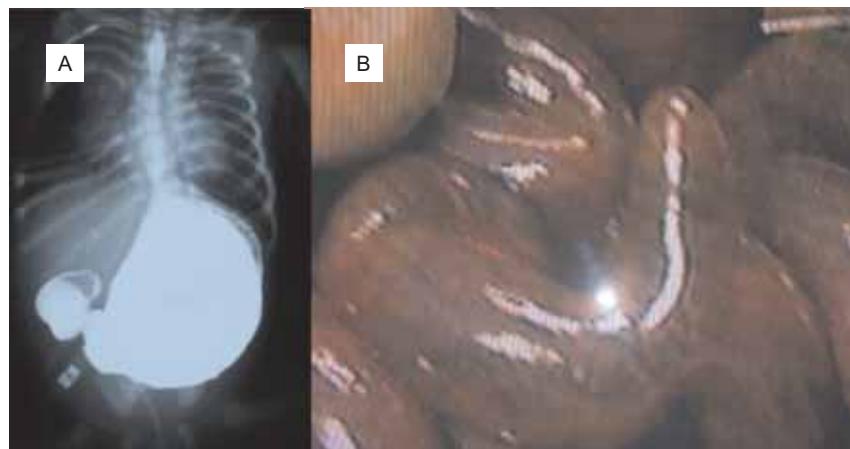
En relación con los trastornos dismórficos en niños con hipotiroidismo congénito, se han identificado malformaciones congénitas como defectos del tubo neural, espina bífida y malformaciones cardíacas.¹⁶ La holoprosencefalia es un defecto en el desarrollo del cerebro acompañado de microcefalia, espasticidad, hipoplasia ósea, deformidad facial y retraso psicomotor asociado con endocrinopatías como el hipotiroidismo.¹⁷ El síndrome de regresión caudal, caracterizado por agenesia vertebral caudal, anomalías de la medula espinal, órganos gastrointestinales y genitourinarios, se acompaña de factores genéticos e hipotiroidismo.¹⁸ Las diátesis hemorrágicas refractarias se han asociado con hipotiroidismo subyacente.¹⁹ En recién nacidos se han reportado casos de malrotación con volvulo y atresia biliar asociados con hipotiroidismo.²⁰ La hiperbilirrubinemia neonatal grave con hipotiroidismo congénito está relacionada con osificación defectuosa del esqueleto y dientes, displasia cleidocraneal, clavículas hipoplásicas, reducción del tórax y prominencia de huesos wornianos evidenciados mediante radiografía de cráneo.²¹

Presentamos el caso de una recién nacida con síndrome de Järcho-Levin, producto de la tercera gestación de una mujer de 29 años de edad, con antecedente de tres abortos previos, portadora de hipotiroidismo, sin consanguinidad con su pareja de 26 años de edad. La ecografía realizada entre la 28 y 29 semanas de gestación mostró polihidramnios leve, probable atresia duodenal y páncreas anular, agenesia de vértebras lumbares,

Caso clínico

Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011; 49 (5): 541-546

Figura 4 A) La serie esofagogastroduodenal muestra gastromegalia, malrotación intestinal y agenesia costal derecha. B) Divertículo de Meckel



hipomovilidad predominante en miembros pélvicos, doble burbuja de líquido en el hemiabdomen superior. Madre con grupo sanguíneo O RH positivo, sin toxicomanías, quien negó antecedentes de enfermedades cronicodegenerativas o de transmisión sexual; el perfil de hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante, estradiol y prolactina fue normal. Se obtuvo producto femenino de un embarazo de 38 semanas, mediante cesárea por ruptura prematura de membranas de 24 horas de evolución, con presentación cefálica, placenta corporal anterior con madurez grado 0. Apgar 8 al minuto y 9 a los cinco minutos: Silverman Anderson 9 al minuto y 0 a los cinco minutos: rasgos de prematuridad 0, capurro 35.5, peso 1825 g, talla 40 cm, perímetro cefálico 34 cm, perímetro torácico 29 cm, perímetro abdominal 29 cm, pie de 5.5 cm.

A la exploración física con cráneo turcifálico, cuello corto, disociación toracoabdominal, hemitórax derecho con expansión, en el momento sin dificultad respiratoria, miembros torácicos con tonos conservados, acroclanosis, distensión de abdomen, el cual se encontraba blando a la exploración, con peristalisis ausente y sin aparentes megalias; no se palparon vértebras lumbares ni sacras, ano con estenosis y genitales externos hipotróficos; extremidades pélvicas hipoplásicas con pliegue poplítico hipertrófico, hiperflexión que impedía la extensión de miembros, catalogada como en posición de rana, con probables alteraciones sensitivas por ausencia de reflejos. En región dorsal, protrusión lumbosacra (figura 1).

En su primer día de vida se realizó ultrasonido abdominal, identificando atresia duodenal con dilatación de cámara gástrica, con sangrado de tubo digestivo alto. En su cuarto día de vida presentaba oclusión intestinal, mediante estudio se identificó tránsito lento de medio de contraste, distensión gástrica, reflujo, imagen compatible con atresia intestinal tipo 1, membrana duodenal incompleta y duplicación, malrotación intestinal, imagen en doble burbuja. Al sexto día presentó ictericia Kramer II.

Los exámenes de laboratorio indicaron hemoglobina de 20.7, hematocrito de 58.9, cuenta plaquetaria de 146 000, colesterol de

172 mg/dL, tiempo de protrombina de 15.9, albúmina de 3.3 g/dL, aspartato aminotransferasa de 289 UI/L, alanina aminotransferasa de 256 UI/L, lactodeshidrogenasa de 953 de UI/L, calcio de 8.1 mg/dL, bilirrubina directa de 1.8 mg/dL, bilirrubina indirecta de 25.7 mg/dL, bilirrubina total de 27.5 mg/dL.

Las radiografías en cuello muestran disostosis múltiple con cuerpos vertebrales cóncavos con pico anteroinferior; la antero-posterior de tórax muestra deformidad del hemitórax derecho en forma de cangrejo por fusión del primero, segundo y séptimo arcos costales, produciéndose solución de continuidad en la caja torácica, hemivértebras y vértebras en mariposa en región cervical y torácica. El acercamiento mostró el defecto de la caja torácica por fusión de sexto y séptimo arcos costales derechos, acercamiento de la fusión del primer y el segundo arco costal derecho (figura 2). Las extremidades torácicas con húmeros cortos, agenesia incompleta de falanges. La columna vertebral incompleta con regresión caudal, disminución en el número de vértebras cervicales, torácicas y lumbares, defectos de la segmentación, escoliosis congénita, la cadera muestra abducción persistente de articulaciones coxofemorales, agenesia coccígea, fémures deformados, agenesia tarsal incompleta y pie equino varo (figura 3). Al octavo día se realizó laparotomía exploradora que confirmó malrotación de intestino delgado y colon, páncreas anular completo con divertículo de Meckel a 13 cm de la válvula ileocecal, hepatomegalia y colestasis.

Se realizó anastomosis en diamante con resección de divertículo de Meckel (figura 4). Posterior al evento quirúrgico se mantuvo ventilación asistida y onfaloclisis; el hemocultivo indicó *Escherichia coli* coagulasa negativo. Al décimo segundo día de vida falleció por sepsis y paro cardiorrespiratorio.

Discusión

El síndrome de Jarcho-Levin es un trastorno poco frecuente en nuestro medio,² a diferencia de otras poblaciones como la de Puerto Rico.^{3,5,7} Las alteraciones se expresan por múlti-

iples anomalías vertebrales y costales, asociándose o no con otros defectos congénitos.^{4,9-12,19} Estas anomalías no son exclusivas ni definitorias de este síndrome, pudiendo observarse aisladas o en otras patologías.¹⁴⁻¹⁶ En nuestro caso, el diagnóstico por ecografía fue posible a las 28 semanas de gestación, lo cual permitió identificar las anomalías y plantear la pertinencia de continuar con la gestación.^{5,6} El antecedente materno de hipotiroidismo asociado con dos pérdidas fetales y el diagnóstico ecográfico de las displasias esqueléticas permiten formular un pronóstico y sospechar un patrón de herencia autosómico recesivo.^{8,15} Cualquier alteración en el proceso de condrificación de la notocorda puede provocar una hemivértebra o una vértebra en mariposa, lo que deriva en escoliosis o cifoescoliosis congénita, que en la imagen radiológica se observa con aspecto en forma de cangrejo.² Ya que la patogénesis de esta enfermedad tiene lugar durante la vida intrauterina, las anomalías del desarrollo costales aparentemente son secundarias a las anomalías vertebrales y suelen localizarse con mayor frecuencia en la concavidad de la curva escoliótica.

El manejo neonatal inmediato es fundamental para el mejor pronóstico de los pacientes y la supervivencia dependerá del manejo de los problemas respiratorios y la búsqueda intencionada de otras malformaciones para establecer con oportunidad los tratamientos de acuerdo con el caso. Según los reportes, en buena parte de los pacientes con el tratamiento conservador como controles radiológicos periódicos, fisioterapia y control de infecciones, se consiguen buenos resultados. En pacientes con hipoplasia de la pared torácica y deformación en la columna sometidos a tratamiento quirúrgico, la mortalidad ocurre al año de la cirugía.²² Los adultos,

a pesar de la deformidad torácica, ya sea por disostosis espondilocostal o displasia espondilotorácica, a pesar de las graves enfermedades respiratorias restrictivas pueden sobrevivir bien clínicamente. La displasia espondilotorácica rara vez tiene escoliosis importante, pero tiene una tasa de mortalidad cercana a 50 % por las complicaciones respiratorias debido al síndrome de insuficiencia torácica.²³

El deseo de la mujer de tener hijos puede llegar a ser un dilema ético, por lo que el médico ante el diagnóstico certero de malformaciones deberá someter a consideración de los padres, ante un comité de ética, la posibilidad de interrumpir el embarazo o las implicaciones de continuar con la gestación. En el último caso, los médicos tendrán que llevar un control metabólico adecuado y contar con el apoyo de médicos especialistas en cada uno de los aparatos y sistemas afectados; ante hipotiroidismo es necesario proporcionar tratamiento oportuno, incrementar las dosis de yodo y someter a las pacientes a un monitoreo continuo.^{14,15}

En nuestro entorno no contar con políticas de salud inusuales como el aborto ante anomalías fetales, tiene implicaciones socioeconómicas, pues involucra tanto la vida del producto, la madre y la familia. Ante la supervivencia de los niños con este síndrome, es necesario pensar en la calidad de vida y garantizar que las instituciones, las familias y en general la sociedad en los países en desarrollo cuenten con los recursos financieros adecuados para atender este tipo de eventos. La liberalización de políticas de salud por parte de los responsables tendrá el deber ético y profesional de promover cambios con el fin de mejorar estos daños. Esta situación lleva a que muchas mujeres y sus parejas prefieran la terminación de embarazos afectados y enfrentar las implicaciones éticas.²⁴

Referencias

1. Kulkarni ML, Navaz SR, Vani HN, Manjunath KS, Matani D. Jарcho-Levin syndrome. Indian J Pediatr 2006;73(3): 245-247.
2. Durán MA, Carbajal DM. Controversias acerca del síndrome de Jарcho-Levin: defecto de segmentación vertebral múltiple. Rev Mex Pediatr 2003;70(6):295-298.
3. Montoya JH, Morales OL. [Four cases of Jарcho-Levin's syndrome in the province of Antioquia, Colombia]. Biomedica 2009;29(1):25-32.
4. Hatakeyama K, Fuse S, Tomita H, Chiba S. Jарcho-Levin syndrome associated with a complex congenital heart anomaly. Pediatr Cardiol 2003;24(1):86-88.
5. Wong G, Levine D. Jарcho-Levin syndrome: two consecutive pregnancies in a Puerto Rican couple. Ultrasound Obstet Gynecol 1998;12(1):70-73.
6. Eliyahu S, Weiner E, Lahav D, Shalev E. Early sonographic diagnosis of Jарcho-Levin syndrome: a prospective screening program in one family. Ultrasound Obstet Gynecol 1997;9(5):314-318.
7. Cornier AS, Ramírez N, Arroyo S, Acevedo J, García L, Carlo S, et al. Phenotype characterization and natural history of spondylothoracic dysplasia syndrome: a series of 27 new cases. Am J Med Genet A 2004;128A(2): 120-126.
8. Cornier AS, Staehling-Hampton K, Delventhal KM, Saga Y, Caubet JF, Sasaki N. Mutations in the MESP2 gene cause spondylothoracic dysostosis/Jарcho-Levin syndrome. Am J Hum Genet 2008;82(6):1334-1341.
9. Campbell RM Jr. Spine deformities in rare congenital syndromes: clinical issues. Spine 2009;34(17):1815-1827.
10. Onay OS, Klinik ST, Otgün Y, Arda IS, Varan B. Jарcho-Levin syndrome presenting with diaphragmatic hernia. Eur J Pediatr Surg 2008;18(4):272-274.
11. Inan N, Corapcioglu F, Akansel G, Yildiz K, Ozdamar AS, Mutlu A. A case of Jарcho-Levin syndrome associated with bilateral cystic renal disease and Wilms tumor: MR imaging findings. Pediatr Hematol Oncol 2009;26(7):496-503.
12. Dane B, Dane C, Aksoy F, Cetin A, Yayla M. Jарcho-Levin syndrome presenting as neural tube defect: report of four

- cases and pitfalls of diagnosis. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22(6):416-419.
13. Park Y, Gong G, Choe G, Yu E, Kim KS, Lee I. Järcho-Levin syndrome. A report of an autopsy case with cytogenetic analysis. *J Korean Med Sci* 1993;8(6):471-475.
 14. Gärtnér R. Thyroid diseases in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21(6):501-507.
 15. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treat Endocrinol* 2005;4(1):31-41.
 16. Amaresh Reddy P, Rajagopal G, Harinarayan CV, Vanaja V, Rajasekhar D, Suresh V, et al. High prevalence of associated birth defects in congenital hypothyroidism. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010;940980. Doi: 10.1155/2010/940980
 17. Savasta S, Chiapedi S, Borali E, Perrini S, Sepe V, Caimmi S, et al. Holoprosencephaly with neurogenic hypernatremia: a new case. *Childs Nerv Syst* 2008;24 (1):139-142.
 18. Kacinski M, Jaworek M, Skowronek-Bala B. Caudal regression syndrome associated with the white matter lesions and chromosome 18p11.2 deletion. *Brain Dev* 2007;29(3):164-166.
 19. Fukuñaga K. Refractory gastrointestinal bleeding treated with thyroid hormone replacement. *J Clin Gastroenterol* 2001;33(2):145-147.
 20. Chung MY, Ko TY, Huang CB, Lee CH, Hsieh CS. Biliary atresia associated with meconium peritonitis. *Chang Gung Med J* 2006;29(2):203-206.
 21. Chen BH, Chen LY, Jaw TH, Chao MC. Cleidocranial dysplasia: a rare case associated with congenital hypothyroidism and severe neonatal hyperbilirubinemia. *Kaohsiung J Med Sci* 1998;14(1):53-57.
 22. Betz RR, Mulcahey MJ, Ramirez N, Flynn JM, Smith JT, St Hilaire T, et al. Mortality and life-threatening events after vertical expandable prosthetic titanium rib surgery in children with hypoplastic chest wall deformity. *J Pediatr Orthop* 2008;28(8):850-853.
 23. Campbell RM Jr. Spine deformities in rare congenital syndromes: clinical issues. *Spine* 2009;34(17):1815-1827.
 24. Ballantyne A, Newson A, Luna F, Ashcroft R. Prenatal diagnosis and abortion for congenital abnormalities: is it ethical to provide one without the other? *Am J Bioeth* 2009;9(8):48-56.