

Revista Mexicana de Pediatría

Volumen
Volume 70

Número
Number 6

Noviembre-Diciembre
November-December 2003

Artículo:

Controversias acerca del síndrome de Jarcho-Levin: defecto de segmentación vertebral múltiple

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Sociedad Mexicana de Pediatría, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)

Controversias acerca del síndrome de Jarcho-Levin: defecto de segmentación vertebral múltiple

(Jarcho-Levin syndrome: a multiple vertebral segmentation defects)

Marco A Durán,* Dora M Carbajal*

RESUMEN

El síndrome de Jarcho-Levin es un defecto de segmentación vertebral múltiple con alteraciones costales que tiene una forma de presentación genética autosómico recesiva y autosómico dominante. Puede haber casos esporádicos. Las malformaciones descritas tienen un amplio espectro morfológico, radiológico y genético. El empleo de técnicas de biología molecular y más estudios de autopsia serán necesarios para conocer la heterogeneidad de su expresión morfológica, de sus manifestaciones esqueléticas y de otros tejidos en este síndrome controvertido.

Palabras clave: Jarcho-Levin, segmentación vertebral múltiple, disostosis espondilotorácica, disostosis espondilocostal.

SUMMARY

The Jarcho-Levin syndrome is a multiple vertebral segmentation defect with costal anomalies. It is present as a wide spectrum of morphologic and radiologic anomalies, which are of particular importance and the classification of this syndrome. Studies of autopsy and other related to molecular biology techniques, are necessary to better understanding of the variable and heterogeneous malformations in this controversial syndrome.

Key words: Jarcho-Levin syndrome, multiple vertebral segmentation defects, spondylthoracic dysostosis, spondylocostal dysostosis.

Los defectos de segmentación vertebral múltiple acompañados de anomalías costales constituyen actualmente un amplio espectro de malformaciones morfológicas, radiológicas y genéticas, de gran interés por su significado y su clasificación. Una de las primeras descripciones de defectos costo-vertebrales fue informada por Jarcho y Levin en 1938¹ en dos gemelos con múltiples malformaciones de esta naturaleza: consistían en vértebras fusionadas y hemivértebras, además de agenesia, fusión y duplicación vertebral. A partir de entonces estos defectos (vertebrales y costales) fueron designados como síndrome de Jarcho-Levin (SJL). Se trata, pues, de una rara enfermedad costovertebral; en la literatura se han informado aproximadamente un centenar de casos.² La presentación es común en poblaciones de étnica hispánica, principalmen-

te en pacientes puertorriqueños³⁻⁶ aunque se ha descrito en otros grupos étnicos de Europa y Asia.⁷⁻⁹ En México es raro encontrar niños con este síndrome.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de las anomalías vertebrales múltiples ha sido un tema controvertido desde la descripción inicial de este síndrome: El defecto ha recibido diversos nombres como: síndrome de malformación hereditaria de los cuerpos vertebrales, hemivértebras múltiples hereditarias, síndrome de anomalías vertebrales pleomórficas, displasia espondilocostal, displasia costovertebral, displasia occipito-fascio-cervico-torácico-abdomino-digital, displasia cerebro-fasciotorácica, polidispndilia, disostosis espondilotorácica,³⁻⁶ displasia espondilocostal **tipo 1**;¹⁰ cuando está presente el fenotipo de Jarcho-Levin: con atresia anal y anomalías renales, se le ha denominado síndrome de Casamassima.¹¹

* Unidad de Patología del Hospital General de México y Facultad de Medicina de la UNAM.

En 1968 Rimoin y col.¹² propusieron el término de displasia espondilocostal para las malformaciones localizadas en la columna vertebral y costillas donde el defecto genético es autosómico dominante. Un año más tarde, Moseley y Banforte³ aplicaron el término de displasia espondilotorácica para las formas letales. Años después el nombre de displasia fue cambiado por disostosis. En 1978 Solomon y col.³ clasificaron los casos del SJL en dos grupos, bajo el término de disostosis espondilotorácica con herencia autosómico recesiva y disostosis espondilocostal con herencia autosómico dominante; en 1984 Young y Moore caracterizaron la disostosis espondilocostal con herencia autosómico dominante.¹³ Ambos subtipos de alteraciones usualmente afectan tanto a vértebras como a costillas, sin embargo otros autores han informado malformaciones extraesqueléticas agregadas.^{15,16} Recientemente, los autores de este informe, publicaron tres casos de autopsia de pacientes mexicanos con anomalías múltiples en el sistema cardiovascular, urogenital, respiratorio y del sistema nervioso central.¹⁷

En 1991 Karnes y col.¹⁸ redefinieron el SJL en dos tipos basados en hallazgos radiográficos: como disostosis espondilotorácica y disostosis espondilocostal. En 1996 Mortier y col.,¹⁹ en un análisis de 26 casos, dividieron en tres tipos los defectos de segmentación múltiple: 1) Síndrome de Jarcho-Levin, caracterizado por tórax simétrico con aspecto de "cangrejo". 2) Disostosis espondilotorácica. 3) Disostosis espondilocostal. Consideran que los pacientes que manifiestan la enfermedad de forma esporádica son casos de clasificación difícil ya que probablemente representen un grupo heterogéneo.

PATOGÉNESIS

Aún se desconoce la patogénesis de los múltiples defectos vertebrales y costales, pero se considera que pueden heredarse en forma autosómica recesiva, dominante y esporádica. En la disostosis espondilocostal se ha descubierto un gen responsable en 19q 13.1-q 13.3 que es homólogo con la región en el ratón DLL3²⁰ así como mutaciones truncales. El SJL, se ha relacionado con diabetes materna¹¹ y con la translocación familiar robertosiana balanceada 14;21.²¹

Los defectos vertebrales pueden originarse entre la cuarta y sexta semana del desarrollo de la vida fetal:²² las somitas se diferencian en dermatomas, miotomas, y esclerotomas, las células esclerotómicas se extienden hacia fuera para formar una envoltura o vaina pericardal, desde la cual el área densa central originará los discos intervertebrales, el área densa periférica formará después los procesos neurales de las vértebras y costillas. El área

laxa central formará la columna vertebral, por lo tanto, una alteración en la regulación de las señales en el orden de secuencia de la diferenciación celular probablemente originará vértebras en forma irregular, hemivértebras y anomalías costales. En esta etapa los defectos del esqueleto axial pueden ser responsables de anomalías del desarrollo del campo y ello puede ser la explicación de la heterogeneidad y variabilidad del síndrome.^{11,21}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre las manifestaciones clínicas se describe occipucio prominente, frente ancha, puente nasal amplio, orificios nasales antevertidos, fisuras palpebrales inclinadas, implantación baja del cabello, tórax corto, el que radiológicamente produce un aspecto en forma de "cangrejo" (Figura 1), cuello corto con tendencia a la inmovilidad, abdomen prominente, escoliosis (Figura 2), extremidades largas en relación con el tronco, hipoplasia de hemipelvis y pie equinovaro.²³

Otras malformaciones extraesqueléticas asociadas al SJL, son alteraciones gastrointestinales y viscerales como: atresia del ano, estenosis duodenal, páncreas anular, tronco arterial común, arteria umbilical única, hernias umbilical e inguinal, criptorquidia, malrotación intestinal, ausencia de genitales externos, riñón en herradura, agenesia renal, riñones quísticos, hidrocele, hidronefrosis, estenosis ureteral o uretral, vejiga bilobulada, útero bicornue, poligiria, dolicocefalia, hidrocefalia, fusión de los lóbulos frontales, fisura palatina, sindactilia, camptodactilia, ausencia de pulgares, fistula traqueoesofágica, pulmón derecho bilobulado, anisoplenia, poliesplenía, ausencia de músculos pectorales e hipoplasia de los pezones.^{14,16,21}

PRONÓSTICO

Las alteraciones de importancia para el pronóstico son: las malformaciones cardíacas congénitas de composición compleja,^{24,25} y los defectos del cierre del tubo neural: mielomeningocele y meningocele.^{8,17,26} Los pacientes con herencia autosómico recesiva tienen con mayor frecuencia defectos del tubo neural y mayor riesgo de morir.¹⁶ Se han descrito alteraciones neurales como diastematomyelia²⁷ así como la malformación de Arnold Chiari.²⁸

En ocasiones es difícil dar un pronóstico por la forma de transmisión genética pues en algunos casos no hay una diferenciación completa entre los tipos recesivo y dominante, con base únicamente a los defectos vertebrales:²⁹ puede haber malformaciones extraesqueléticas que influyen sobre el pronóstico: por lo general éste es bueno, si no hay defectos importantes en el tórax. Por



Figura 1. Radiografía de tórax, en la que se observan defectos vertebrales y costales característicos del síndrome de Jarcho-Levin.



Figura 2. Aspecto externo de una recién nacida con síndrome de Jarcho-Levin, muestra cuello corto, puente nasal deprimido, tronco corto con escoliosis.

otro lado, se acepta que el tipo autosómico recesivo es la forma letal de este síndrome, porque el tórax está más gravemente afectado y la muerte puede ocurrir antes de los dos años de vida; estos pacientes, además, tienen mayor incidencia de desarrollar defectos del tubo neural registrando mayor mortalidad,¹⁶ mientras que el tipo dominante tiene anormalidades menos graves y el pronóstico suele ser mejor.³⁰ La mayoría de los pacientes afectados mueren en la infancia como resultado de insuficiencia respiratoria secundaria a hipoplasia pulmonar o por infecciones recurrentes; inusualmente los pacientes con disostosis espondilotorácica llegan a tener una sobrevivencia larga.^{31,32}

DIAGNÓSTICO PRENATAL Y DIFERENCIAL

El diagnóstico intraútero de las anormalidades de costillas y vértebras se puede hacer por ultrasonido desde la semana 19 de embarazo, pero la confirmación se establece con mayor seguridad varias semanas después, en-

tre las 20 y 24 semanas de vida gestacional.^{2,10,33} Hay otros síndromes sobrepuestos al SJL, con menores alteraciones vertebrales segmentarias y con, o sin malformaciones costales; con éstas se debe establecer el diagnóstico diferencial entre: síndrome de Goldenhar, síndrome de Larsen, síndrome del nevo de células basales, incontinencia *pigmenti*, asociación VATER, síndromes oculo-vertebrales y síndrome de Klippel-Feil.^{22,34}

La clasificación y el significado del SJL es aún incompleto y es un reto para radiólogos, genetistas, ortopedistas, pediatras y patólogos. Estudios moleculares y clinicopatológicos con estudios de autopsia¹⁷ de casos nuevos, son necesarios para conocer la expresión heterogénea y variable de las manifestaciones esqueléticas y extraesqueléticas de este síndrome tan controvertido.

Referencias

1. Jarcho S, Levin PM. Hereditary malformation of the vertebral bodies. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1938; 62: 216-26.

2. Lawson ME, Shane J, Benacerraf B, Krauss CM. Jarcho-Levin syndrome: Prenatal diagnosis, perinatal care and follow-up of siblings. *J Perinatology* 1997; 17: 407-9.
3. Moseley JE, Bonforte RJ. Spondylothoracic dysplasia-A syndrome of congenital anomalies. *Am J Roentgenol* 1969; 106: 166-9.
4. Perez-Comas A, Garcia Castro JM. Occipito-facial-cervico-thoracic-abdomino-digital dysplasia: Jarcho-Levin syndrome of vertebral anomalies. *J Pediatr* 1974; 9: 388-91.
5. Lavy NW, Palmer CG, Meritt AD. A syndrome of bizarre vertebral anomalies. *J Pediatr* 1966; 69: 1121-5.
6. Pochaczewsky R, Ratner H, Perles D, Kassner G, Naysan P. Spondylothoracic dysplasia. *Radiology* 1971; 98: 53-8.
7. Romeo MG, Distefano G, DiBella D, Mangiagli A, Caltabiano L, Roccaro S et al. Familial Jarcho-Levin syndrome. *Clinic Genet* 1991; 39: 253-9.
8. Suri M, Madhulika, Pemde H, Gupta AK, Verma IC. Jarcho-Levin syndrome. *Indian Pediatr* 1994; 31: 1119-22.
9. Roberts AP, Conner AN, Tolmie JL, Connor JM. Spondylothoracic and spondylocostal dysostosis, hereditary forms of spinal deformity. *J Bone Joint Surg (Br)* 1988; 70: 123-6.
10. Romero R, Ghidini A, Eswara MS, Seashore MR, Hobbins JC. Prenatal findings in a case of spondylocostal dysplasia type I (Jarcho-Levin syndrome). *Obstet Gynecol* 1988; 71: 988-91.
11. Martinez-Frias ML, Uriaste M. Segmentation anomalies of the vertebrae and ribs: A developmental field defect: Epidemiologic evidence. *Am J Med Genet* 1994; 49: 36-44.
12. Martinez-Frias, Bermejo SE, Martínez SJ, Nieto CC, Egues JJ, Perez FJL et al. Jarcho-Levin and casamassima syndromes: Differential diagnosis and frequency in Spain. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 510-4.
13. Rimoin DL, Fletcher BD, McKusick VA. Spondylocostal dysplasia. *Am J Med* 1968; 45: 948-53.
14. Solomon L, Jimenez B, Reiner L. Spondylothoracic dysostosis, report of two cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102: 201-205.
15. Young ID, Moore JR. Spondylocostal dysostosis. *J Med Genet* 1984; 21: 68-9.
16. Casamassima AC, Casson MC, Nance WE, Kodroff M, Cadwell R, Kelly T et al. Spondylocostal dysostosis associated with anal and urogenital anomalies in a mennonite sibship. *Am J Med Genet* 1981; 8: 117-27.
17. Poor MA, Alberti O, Griscom T, Driscoll SG, Holmes LB. Nonskeletal malformations in one of three siblings with Jarcho-Levin syndrome of vertebral anomalies. *J Pediatrics* 1983; 8: 270-2.
18. Karnes PS, Day D, Berry SA, Pierpont ME. Jarcho-Levin syndrome: Four new cases and classification of subtypes. *Am J Med Genetics* 1991; 40: 264-70.
19. Mortier GR, Lachman RS, Bocian M, Rimoin DL. Multiple vertebral segmentation defects: Analysis of 26 new patients and review of the literature. *Am J Med Genet* 1996; 61: 310-9.
20. Bullman MP, Kusumi K, Prayling TM, McKeown C, Garrett Ch, Lander ES et al. Mutations in the human Delta homologue, DLL-3, cause axial skeletal defects in spondylocostal dysostosis. *Nature Genet* 2000; 24: 438-41.
21. Sellitto F, Iacono ID, Falato ME, Parente C, Quarantiello F, Verricchio E. Síndrome de Jarcho-Levin, descripción de un caso clínico con traslocación 14;21 familiar. *Minerva Pediatr* 1994; 46: 451-7.
22. Martínez-Frias, Bermejo SE, Martínez SJ, Nieto CC, Egues JJ, Perez FJL et al. Jarcho-Levin and casamassima syndromes: Differential diagnosis and frequency in Spain. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 510-14.
23. Kennet LJ, Smith S. Recognizable patterns of human malformation. (5th ed.). New York: W.B. Saunders, 1997: 598.
24. Aurora P, Wallis CE, Winter RM. Jarcho-Levin syndrome (spondylocostal dysplasia) and complex congenital heart disease: a case report. *Clin Dysmorphol* 1996; 5: 165-9.
25. Shimizu K, Ara H, Sakamoto T, Sunamo M, Suzuki A. Jarcho-Levin syndrome associated with atrial septal defect and partial anomalies pulmonary venous return: a case report. *J Card Surg* 1997; 12: 198-200.
26. Rodríguez MM, Mejías A, Haun RL, Mata MB, Bruce JH. Spondylocostal dysostosis with perinatal death and meningomyelocele. *Pediatr Pathol* 1994; 14: 53-9.
27. Sharma AK, Phadke SR, Halder A, Agarwal SS. Jarcho-Levin syndrome. *Indian Pediatrics* 1994; 31: 707-8.
28. Reyes MG, Morales A, Harris V, Barreta TM, Goldbarg H. Neural defects in Jarcho-Levin syndrome. *J Child Neurology* 1989; 4: 51-4.
29. Aslan Y, Erduran E, Mocan H, Yildiran A, Okten A, Gedik Y. Multiple vertebral segmentation defects. Brief report of three patients and nosological considerations. *Genet Couns* 1997; 8: 241-8.
30. Ayme S, Preus M. Spondylocostal/Spondylothoracic dysostosis: the clinical basis for prognosticating and genetic counseling. *Am J Med Genet* 1986; 24: 599-606.
31. Mooney JF, Emans JB. Progressive kyphosis and neurologic compromise complicating spondylothoracic dysplasia in infancy (Jarcho-Levin syndrome). *Spine* 1995; 20: 1938-42.
32. McCall CP, Hudgins L, Cloutier M, Greenstein RM, Cassidy SB. Jarcho-Levin syndrome: Unusual survival in a classical case. *Am J Med Genetics* 1994; 49: 328-32.
33. Hayek S, Burke SW, Boachie-Adjei O, Bisson LJ. Jarcho-Levin syndrome: report on a long-term follow-up of an untreated patient. *J Pediatr Orthop* 1999; 8: 150-153.
34. Apuzzio JJ, Diamond N, Ganesh V, Desposito F. Difficulties in the prenatal diagnosis of Jarcho-Levin syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 916-918.
35. Durán MA, Carbajal de Nova D, Carrera E, Soriano J. Extraskeletal malformations in the Jarcho Levin syndrome: *Postmortem* study of three cases. *Pediatr Pathol Mol Med* 2001; 20: 197-202.

Correspondencia:

Dr. Marco A. Durán Padilla
Unidad de Patología 310
Hospital General de México
Dr. Balmis 148 Col. Doctores
México D.F. CP 06726
Tels: 5538-4608, 5538-1600
E-mail: markdur@yahoo.com

