

2019 10(3):250-254pp

Publicado en línea 01 de abril, 2019;  
[www.revistamedicamd.com](http://www.revistamedicamd.com)

## Síndrome de Jarcho-Levin: Reporte de caso familiar

Soto-Brambila Ada Paloma y Alatorre-Jiménez Moisés Alejandro.

### Autor para correspondencia

Ada Paloma Soto Brambila. División de Genética y División de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Domicilio: Sierra Mojada #800. Colonia Independencia, Sector Libertad. 44340. Guadalajara, Jalisco, México.

Teléfono: 52+33 36189410

Contacto al correo electrónico: [adasoto\\_20@hotmail.com](mailto:adasoto_20@hotmail.com)

**Palabras clave:** Disostosis Espondilocostal Autosómica Recessiva (ARSD, SCD, SCDO), Disostosis Espondilocostal Tipo 1 ó Síndrome de Jarcho-Levin.

**Keywords:** Autosomal Recessive Spondylocostal Disostosis (ARSD, SCD, SCDO), Spondylocostal Disostosis Type 1 or Jarcho-Levin Syndrome.

REVISTA MÉDICA MD, Año 10, número 3, febrero - abril 2019, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. [www.revistamedicamd.com](http://www.revistamedicamd.com), [md.revistamedica@gmail.com](mailto:md.revistamedica@gmail.com). Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-091114361800-203. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número: Comité Editorial de la Revista Médica MD, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 30 de abril de 2019.



## Síndrome de Jarcho-Levin: Reporte de caso familiar

Soto-Brambila AP y Alatorre-Jiménez MA

### Resumen

La Disostosis Autosómica Espondilocostal Recesiva (ARSD) o Síndrome de Jarcho-Levin (# 277300), es causado principalmente por mutaciones en los genes implicados en la señalización de *Notch*, destacándose *DLL3*, ubicado en el cromosoma 19q13.2. Es una enfermedad rara de gravedad variable, asociada a defectos de segmentación vertebral y costal, caracterizada por cuello y tronco corto con movilidad limitada, escápulas aladas y estatura baja. El objetivo es presentar dos casos de pacientes relacionados, un hermano de 11 años y una hermana de 16 años portadores del síndrome. Se reporta el cuarto y quinto caso mexicano de la literatura mundial. Un diagnóstico temprano y certero favorece la buena evolución del paciente y permite realizar un asesoramiento genético adecuado. Reconocer y dar seguimiento multidisciplinario ayudará a conocer la etiología de la enfermedad, así como su evolución y manejo.

**Palabras clave:** *Disostosis Espondilocostal Autosómica Recesiva (ARSD, SCD, SCDO), Disostosis Espondilocostal Tipo 1 ó Síndrome de Jarcho-Levin.*

## Jarcho-Levin Syndrome: Family case report

### Abstract

*Autosomal spondylocostal recessive dysostosis (ARSD) or Jarcho-Levin syndrome (# 277300) is caused mainly by mutations of the genes involved in Notch signaling, highlighting DLL3, located on chromosome 19q13.2. It is a rare disease of variable severity, associated with defects of vertebral and costal segmentation, characterized by short neck and trunk with limited mobility, winged scapulae and short stature. The objective is to present two cases of related patients, a brother of 11 years and a sister of 16 years with the syndrome. The fourth and fifth Mexican cases of world literature are reported. An early and accurate diagnosis favors the good evolution of the patient and allows an adequate genetic counseling. Recognizing and monitoring multidisciplinary will help to know the etiology of the disease, as well as its evolution and management.*

**Key words:** *Autosomal Recessive Spondylocostal Disostosis (ARSD, SCD, SCDO), Spondylocostal Disostosis Type 1 or Jarcho-Levin Syndrome.*

División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Instituto de Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

#### Autor para correspondencia

Ada Paloma Soto Brambila. División de Genética y División de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Domicilio: Sierra Mojada #800. Colonia Independencia, Sector Libertad. 44340. Guadalajara, Jalisco, México.

Teléfono: 52+3336189410

Contacto al correo electrónico: adasoto\_20@hotmail.com

## Introducción

El Síndrome de Jarcho-Levin (#277300) es una rara enfermedad de gravedad variable que se asocia con defectos de la segmentación de las vértebras y las costillas, presenta herencia autosómica recesiva. Los genes implicados son los participantes en el camino de la señalización de *Notch*, *DLL3* (19q13.2), *MESP2* (15q26.1), *LFNG* (7p22.3) y *HES7* (17p13.1) *TBX6* (16p11), *RIPPLY2* (6q14). Su prevalencia es 0.25/100.000, y se estima 1 en 200 000 recién nacidos vivos, su incidencia es desconocida. Es más frecuente en la población de Puerto Rico, 1 en 12.000 nacidos vivos.<sup>1,2</sup> La edad de aparición es en la infancia o periodo neonatal. Se caracteriza por cuello corto hipomóvil, separación escapular, talla baja, múltiples anomalías y fusiones vertebrales, deformidad del tórax (escoliosis severa, cifoesciosis, lordosis), puede causar insuficiencia respiratoria.<sup>1,3</sup>

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-fasciotóraca, polidispondilia, y disostosis espondilotorácica.<sup>3,4</sup>

Los Disostosis Espondilocostal abarca a un grupo heterogéneo de trastornos del esqueleto axial que se caracterizan por múltiples defectos de segmentación de las vértebras (SDV), mala alineación de las costillas con puntos variables de fusión intercostal, y ocasionalmente una reducción en el número de costillas.<sup>4,5</sup>

## Presentación de caso

Reportes de casos, diagnosticados y abordados en Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, División de Genética, CIBO, IMSS.

**CASO A.-** Masculino de 11 años, producto de la segunda gesta de 38 SDG obtenido por parto, peso de 3,250 g (Pc 90),

talla de 49 cm (Pc 80), APGAR 9-9, a los dos años se detectó detención en su crecimiento, con presencia de deformidad torácica y cifoesciosis notable, así como lordosis, pero con desarrollo psicomotor normal. Con antecedente de enfermedades infecciosas pulmonares ocasionales, resto sin importancia. Exámenes paraclinicos y cariotipo normales. Sin afección en otro aparato o sistema. Peso 49.500 kg (Pc 80), talla 146 cm (Pc 60), perímetro cefálico (PC) 52 cm (Pc 60), perímetro torácico (PT) 68 cm (Pc >90). Segmento superior 72 cm. Segmento inferior 74 cm. Brazada 142 cm, relación de segmentos (s/i) 1.01. (Cuadro 1, caso A).

**CASO B.-** Hermana de 16 años con mismo padecimiento, producto de la primera gesta de un embarazo normo-evolutivo, obtenida a las 38 SDG por parto, peso 3.125 kg (Pc 90), talla 49 cm (Pc 90), APGAR 8-9, sin complicaciones neonatales, a los 18 meses se detecta detención en la talla y comienza con deformidad torácica y cifoesciosis. Exámenes paraclinicos y cariotipo normales. Actualmente con peso de 59 kg (Pc 90), talla 150 cm (Pc 60), PC 53 cm (Pc 60), PT 75 cm (Pc >90). Segmento superior 77 cm. Segmento inferior 73 cm. Brazada 143 cm. (Cuadro 1, caso B). Las características clínicas (Figura 1A y 1B) y radiológicas (Figura 1C), se resumen en los cuadros 1 y 2.

## Discusión

El síndrome de Jarcho-Levin es un raro transtorno que se define por la presencia de múltiples anomalías vertebrales junto a anomalías costales, asociándose o no a otros defectos congénitos.<sup>6</sup>

La patogénesis de estas lesiones tiene lugar en las seis primeras semanas de vida intrauterina, durante el proceso de diferenciación mesenquimal. Cualquier alteración en el proceso de condriificación de la notocorda puede provocar una hemivértebra o una vértebra en mariposa, lo que se deriva en una escoliosis o una cifoesciosis congénita. Cuando la

**Tabla 1.** Tipos de formas de ARSD, genes afectados, localización y modo de herencia (heterogeneidad genética). Las mutaciones son puntuales o con pérdida o ganancia de material genético.

OMIN	Subtipo	Herencia	Gen / Locus	Localización citogenética	Mutación en el gen
#277300	Disostosis Espondilocostal Tipo 1	AR	<i>SCDO1, DLL3</i>	19q13.2	70% Del, Dupl
#122600	Disostosis Espondilocostal Tipo 5; Incluye la polidispondilia	AR	<i>SCDO5, TBX6</i>	16p11.2	
#613686	Disostosis Espondilocostal Tipo 4	AR	<i>SCDO4, HES7</i>	17p13.1	
#608681	Disostosis Espondilocostal Tipo 2	AR	<i>SCDO2, MESP2</i>	15q26.1	25% Del, Dupl
#609813	Disostosis Espondilocostal Tipo 3	AR	<i>SCDO3, LFNG</i>	7p22.3	5% Del, Dupl
#616566	Disostosis Esponilocostal Tipo 6	AR	<i>SCDO6, RIPPLY2, C6orf59</i>	6q14.2	
:271520	Disostosis Espondilocostal con atresia anal y anomalías urogenitales				

ARDS: Disostosis Espondilocostal Autosómica Recesiva, AR: Autosómico Recesivo, Del: Deleción, Dupl: Duplicación.

**Cuadro 1.** Características clínicas de ambos casos con Síndrome de Jarcho-Levin

Características clínicas	Caso A	Caso B
Talla baja	+	+
Cuello corto	+	+
Tórax corto	+	+
Abdomen protuberante	+	+
Occipucio prominente	±	±
Puente nasal ancho	±	+
Narinas antevertidas	-	+
Fisuras palpebrales hacia arriba	±	±
Pectus carinatum	±	±
Aumento del diámetro AP del tórax	+	+
Anomalías de tubo neural	-	-
Anomalías de tracto urinario	±	-
Anomalías cardíacas	-	-
Hernias inguinales y/o umbilicales, hernia diafragmática	-	-
Paladar hendido	-	-
Criptorquidia	+	-

alteración se produce en la osificación de los centros cartilaginosos, lo que se produce es una vértebra no segmentada.<sup>1,7</sup>

**Cuadro 2.** Hallazgos radiológicos de ambos casos con Síndrome de Jarcho-Levin

Hallazgos radiológicos	Caso A	Caso B
Fusión de vértebras	+	±
Hemivértebras	+	±
Fusión costal	+	±
Otras malformaciones de las costillas	±	±
Escoliosis	+	+
Cifoescoliosis	+	+
Lordosis	+	+

Las anomalías del desarrollo costales aparentemente son secundarias a las anomalías vertebrales y suelen localizarse con mayor frecuencia en la concavidad de la curva escolótica.

Ya que la patogénesis de esta enfermedad tiene lugar durante la vida intrauterina, sería importante ser capaces de diagnosticarla en la ecografía del segundo o tercer trimestre del embarazo. Una vez nacido, la radiografía de tórax debe realizarse lo antes posible en niños con tronco corto. El manejo neonatal inmediato es fundamental para el mejor pronóstico de los pacientes con fenotipos más lesivos. El asesoramiento genético es obligado.<sup>7</sup>



**Figura 1.** A) Talla baja desproporcionada, discreta blefarofimosis, puente nasal ancho y narinas antevertidas, cuello y tórax corto, aumento del diámetro A-P; B) Cuerpos vertebrales con cuboides, escoliosis, cifoescoliosis, lordosis, edad ósea acorde a la cronológica; C) Radiografía con alteraciones de arcos costales, costillas en forma de abanico, con amplia fusión posterior y múltiples defectos de segmentación vertebral.

El principal problema médico de estos pacientes es el respiratorio, ya que presentan una insuficiencia respiratoria de tipo restrictivo con infecciones de repetición. En la mayoría de los casos con el tratamiento conservador (controles radiológicos periódicos, fisioterapia y control de las infecciones) se consiguen excelentes resultados. Sin embargo, existen casos de grandes deformidades progresivas que requieren un tratamiento quirúrgico para la corrección de las escoliosis o corrección de las deformidades costales. El pronóstico de estos pacientes varía dependiendo de la severidad de las malformaciones, pero en general la supervivencia es elevada gracias al buen control evolutivo.

La clasificación y el significado del Síndrome de Jarcho Levin es aún incompleto y es un desafío tanto para radiólogos, genetistas, ortopedistas, pediatras, rehabilitadores y como para patólogos.<sup>8</sup>

Estudios moleculares y clinicopatológicos con estudios de autopsia de casos nuevos, son fundamentales para conocer la expresión heterogénea de las manifestaciones esqueléticas y extraesqueléticas de este síndrome tan variable.<sup>9,10</sup>

## Referencias bibliográficas

1. Beine O, Bolland J, Verloes A, Lebrun FR, Khamis J, Muller Ch. Spondylocostal dysostosis: a rare genetic disease. *Rev Med Liege*. 2004; 59(9):513-16.
2. Cornier AS, Staehling-Hampton K, Delventhal KM, Saga Y, Caubet JF. Mutations in the MESP2 gene cause spondylothoracic dysostosis/Jarcho-Levin syndrome. *Am J Hum Genet*. 2008;82(6):1334-41. Epub 2008 May 15.
3. Cornier AS. Spondylothoracic Dysostosis. 2010 Aug In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK453165>
4. Gucev, Z. S., Tasic, V., Pop-Jordanova, N., Sparrow, D. B., Dunwoodie, S. L., Ellard, S., Young, E., Turnpenny, P. D. Autosomal dominant spondylocostal dysostosis in three generations of a Macedonian family: negative mutation analysis of DLL3, MESP2, HES7, and LFNG. *Am. J. Med. Genet.* 152A: 1378-1382, 2010.
5. Karnes PS, Day D, Berry SA, Pierpont ME. Jarcho-Levin syndrome: four new cases and classification of subtypes. *Am J Med Genet*. 1991;40(3):264-70.
6. Marco A Durán, Dora M Carbajal. Controversias acerca del síndrome de Jarcho-Levin: defecto de segmentación vertebral múltiple (Jarcho-Levin syndrome: a multiple vertebral segmentation defects). *Revista Mexicana de Pediatría*. Vol. 70, Núm. 6 Nov.-Dic. 2003 pp 295-298.
7. Teli M, Holsakar H, Gill I, Noordeen H. Spondylocostal Dysostosis. *Spine* 2004; 29 (13): 1447-1451.
8. Tsirikos AI, McMaster MJ. Congenital anomalies of the ribs and chest wall associated with congenital deformities of the spine. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87-A (11): 2523-2536. 5.
9. Jarcho S, Levin PM. Hereditary malformation of the vertebral bodies. *Bull. Johns Hopkins Hosp* 1938; 62: 216-226.
10. Solomon L, Jiménez RB, Reiner L. Spondylothoracic dysostosis: report of 2 cases and review of the literature. *Arch. Path. Lab. Med* 1978; 102: 201-205.

## Conclusión

La concordancia clínica y radiológica, así como el diagnóstico diferencial principalmente con Síndrome de Goldenhar, Síndrome de Larsen, Síndromes oculo-vertebrales, Síndrome de Klippel-Feil, displasias óseas congénitas severas, permiten caracterizar una disostosis espondilocostal producida por una mutación autosómica recesiva. Se reporta el cuarto y quinto caso mexicano de la literatura mundial. Un diagnóstico oportuno y certero favorece la buena evolución del paciente y permite realizar un asesoramiento genético adecuado. Reconocer y dar seguimiento multidisciplinario ayudará a conocer la etiología de la enfermedad, así como su evolución y manejo para proporcionar una mejor calidad de vida.

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.