

## GENÉTICA

**DISOSTOSIS ESPONDILOCOSTAL:  
EL SÍNDROME DE JARCHO-LEVIN**

Jorge Torres Flores\*  
Milagros García Pérez\*\*  
Cornelio Román Soria Sánchez\*\*\*

**SUMMARY**

Spondylocostal dysostosis is a genetic disorder characterized by vertebral segmentation defects and misaligned ribs. Currently, there are five genes identified, causing spondylocostal dysostosis, which are related to NOTCH-signaling pathway. Often, different names are used to indicate this genetic anomaly. Diagnosis is made by physical examination and radiographic images of the spine and ribs. Half of patients die within the first year of life, while others will require vigilance against future respiratory complications.

**INTRODUCCIÓN**

El síndrome de Jarcho-Levin o disostosis espondilocostal (OMIM 277300) es la anomalía del esqueleto axial caracterizada por defectos múltiples de la segmentación vertebral, mal alineamiento de las costillas con puntos variables de fusión intercostal y a menudo reducción en el número de costillas. Es causado por mutaciones en el gen *DLL3* (*Delta-like 3*), el cual tiene un papel esencial en la

somitogénesis, de donde derivan vértebras y costillas.

**ANTECEDENTES  
HISTÓRICOS**

En 1966 Lavy y cols., identificaron los primeros casos en cuatro hijos de una pareja consanguínea, todos los casos tenían fusión de costillas y hemivértebras múltiples, muriendo antes de un año de edad<sup>(13)</sup>. Tres años después se describen los primeros casos en América Latina, siendo Puerto

\* Doctor en Ciencias en Genética Humana. Jefe de Enseñanza e Investigación. CRIT-Durango.

\*\* Médico con Posgrado de Alta Especialidad en Rehabilitación Pulmonar. CRIT-Durango.

\*\*\* Médico Especialista en Ortopedia. CRIT-Durango.

Rico el lugar en donde se presenta con más frecuencia<sup>(15)</sup>. En 1974, es publicado un artículo en donde se describen a seis pacientes, nombrando a esta entidad como displasia occípito-facial-cérvico-torácico-abdomino-digital<sup>(17)</sup>, siendo señalada rápidamente por la comunidad científica internacional como un nombre ridículamente largo pues en realidad todas las alteraciones secundarias descritas tienen su origen en la malformación primaria de la columna. Saul Jarcho y Paul M. Levin reportaron en 1938 a una pareja de hermanos con hemivértebras y fusiones en las costillas, aunque ellos los señalaron como anomalía de Klippel-Feil, en realidad mostraban alteraciones de una patología aún no identificada en ese momento, por lo que se les ha otorgado el crédito de describirla por primera vez<sup>(10)</sup>.

## NOMENCLATURA

El término síndrome de Jarcho-Levin se emplea para describir la imagen radiográfica que revela una segmentación anormal de las vértebras con costillas mal alineadas (Figura 1). Con frecuencia en la literatura se emplean indiscriminadamente los términos displasia espondilotorácica y disostosis espondilocostal; si bien ambos términos identifican al síndrome

de Jarcho-Levin, desde el punto de visto etiológico el término más adecuado para referir esta patología es disostosis espondilocostal, pues el defecto primario es la segmentación anormal de los cartílagos embrionarios del esqueleto axial, lo que provocará hemivértebras y fusiones vertebrales diversas, además de fusión de costillas con distintos puntos de osificación, conduciendo a la asimetría y escoliosis. Mientras que el término displasia espondilotorácica suele reservarse para las alteraciones de la osificación asociadas a hemivértebras, que favorece el mal alineamiento de las costillas por fusión de las mismas en su parte posterior, cercana a la unión vertebral, provocando una imagen radiológica comúnmente llamada “tórax en cangrejo”<sup>(28)</sup>.



Figura 1. Síndrome Jarcho-Levin. Nótese la asimetría del tórax y la escoliosis, con múltiples hemivértebras y costillas fusionadas en distintas zonas.

## GENÉTICA

Hasta el momento se han identificado cinco formas genéticas de disostosis espondilocostal, siendo por mucho, la más frecuente la tipo 1, esta se hereda de forma autosómica recesiva, es decir, se requiere que ambos alelos del gen se encuentren mutados para que se exprese el fenotipo patológico. El gen afectado es el *DLL3* (*Delta-like 3*) y su locus está en 19q13.2. Este gen codifica para un ligando necesario en la vía de señalización NOTCH, y su expresión está prácticamente restringida a las somitas; cuando esta expresión se ve afectada se presentan errores de segmentación vertebral a lo largo de toda la columna<sup>(3,29)</sup>. Las otras formas de disostosis espondilocostal provocan un cuadro clínico similar, aunque los genes mutados son distintos: en la disostosis espondilocostal tipo 2, el gen afectado es *MESP2* (*Mesoderm posterior 2*)<sup>(30)</sup>; mutaciones en el gen *LFNG* (*Lunatic Fringe*) causan la disostosis espondilocostal tipo 3<sup>(23)</sup>. La disostosis espondilocostal tipo 4 es originada por mutaciones en el gen *HES7* (*Hairy/Enhancer of Split 7*)<sup>(24,25,27)</sup>. Estas tres variantes genéticas se heredan de la misma forma que la disostosis espondilocostal tipo 1; mutaciones en el gen *TBX6* (*T-box 6*) producen la disostosis espondilocostal tipo

5, que tiene un patrón de herencia autosómica dominante<sup>(8,26)</sup>. Todos los genes que originan cualquiera de los cinco tipos de disostosis espondilocostal participan directamente en la regulación de la vía de señalización NOTCH.

## CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas son evidentes desde el nacimiento, la asimetría del tórax revela la presencia de escoliosis así como deformidad de la caja torácica. El tronco es corto, contrastando con las extremidades superiores e inferiores, que tienen una longitud normal y sin malformaciones. La forma alterada del tórax favorece la presencia de infecciones respiratorias. En los casos graves, en quienes la fisiología ventilatoria se ve comprometida por la asimetría torácica, la insuficiencia respiratoria es causa frecuente de muerte antes de los 12 meses de edad. Si bien, la disostosis costovertebral se trata de una enfermedad monogénica, se han descrito casos en quienes se ha presentado asociada con alteraciones citogenéticas, del tipo aneuploidía y microdeleciones<sup>(16,22)</sup>; y más frecuentemente con defectos del tubo neural<sup>(4,7,20)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de disostosis

espondilocostal se sospecha con el cuadro clínico descrito previamente (Cuadro 1), confirmándose con imágenes radiográficas de la columna vertebral y el tórax en donde se observarán hemivértebras cervicales, dorsales y/o lumbares, fusiones vertebrales y malformaciones diversas de costillas que incluyen fusión de las mismas<sup>(28)</sup>. Son de utilidad también la tomografía con reconstrucción tridimensional de tórax óseo y columna vertebral, así como la resonancia magnética nuclear. En algunos lugares está disponible el análisis molecular del gen *DLL3*, el cual da certeza diagnóstica para la disostosis espondilocostal tipo 1, que es por mucho la más frecuente, y permite la búsqueda de heterocigotos sanos en la familia<sup>(3,29)</sup>. El diagnóstico prenatal se puede realizar mediante ultrasonido desde el segundo trimestre de gestación, en base a la identificación del acortamiento de la columna, desorganización de los cuerpos vertebrales, fusión de costillas, disminución del diámetro torácico, abdomen protuberante y medidas normales de los huesos largos; mediante esta técnica, no se han reportado fallas de diagnóstico<sup>(5,9,12)</sup>. La biopsia de vellosidades coriónicas para análisis del gen *DLL3* también es factible, aunque representa mayor riesgo que los estudios de imagen.

Manifestaciones clínicas
Talla baja
Cuello corto
Acortamiento/asimetría de tronco
Costillas malformadas y fusionadas
Apófisis odontoides anormal
Hemivértebras
Fusión vertebral
Infecciones respiratorias frecuentes

**Cuadro 1.** Características clínicas de la disostosis espondilocostal.

## TRATAMIENTO

Aunque las alteraciones vertebrales son muy llamativas, por lo general la cifoescoliosis causada por mutaciones en *DLL3* no suele ser progresiva; tampoco es probable que exista compromiso neurológico, con la excepción de los casos en donde está asociado algún defecto del tubo neural. Los pacientes deben tener un esquema de vacunación actualizado, que incluya inmunización contra virus de la influenza, virus sincitial respiratorio y neumococo. El 50% de los pacientes con disostosis espondilocostal tipo 1 fallece en el primer año de vida por problemas respiratorios asociados a la restricción torácica y las infecciones<sup>(28)</sup>. En caso de presentar hipercapnia severa debe valorarse el apoyo con ventilación mecánica no invasiva, teniendo siempre en cuenta que el problema en estos pacientes no

es el intercambio gaseoso, por lo que el equipo de ventilación debe de contar con un sistema binivel y ser apropiado para el peso del paciente. La terapia pulmonar mediante un equipo de percusión intra o extra torácica ayuda en el aclarado mucociliar, además de que se puede emplear la máquina de insuflación-exuflación para favorecer la eliminación de las secreciones bronquiales, y disminuir la recurrencia tanto de neumonías como de atelectasias<sup>(19)</sup>. La terapia física y ocupacional pueden ayudar en el desarrollo psicomotor. La supervivencia de estos pacientes se encuentra explicada por la inserción más anterior e inferior del diafragma, junto con una amplia base pulmonar, ocasionando un tórax inclinado oblicuamente hacia adelante y hacia abajo, con aproximadamente un tercio del volumen pulmonar caudal a nivel de T12; debido a esto, se recomienda un adecuado control de peso, pues la obesidad condicionará una pobre calidad de vida<sup>(18)</sup>. No se recomienda la exéresis de hemivértebras con la finalidad de rectificar la columna, ya que esto favorece el acortamiento del tórax por reducción de la altura de la columna torácica, comprometiendo la ventilación. En los pacientes menores de 10 años de edad, que presenten escoliosis de más de 40 grados de Cobb y disfunción

ventilatoria, se pueden intentar diversos procedimientos, como es el uso de corset, por ejemplo el tipo Milwaukee<sup>(11)</sup> o el de fibra de vidrio de corrección gradual<sup>(14)</sup>, no obstante son poco prácticos e incómodos como tratamiento a largo plazo. La tracción mediante "halo cefálico" generalmente ofrece buenos resultados pero tiene el inconveniente en que su uso debe realizarse en ambientes controlados (hospitales o casas adaptadas con personal adiestrado)<sup>(21)</sup>. El uso de instrumentación posterior telescópica sin fusiones vertebrales logra un buen índice de corrección de la deformidad y mejora la capacidad ventilatoria torácica, su empleo se prefiere en pacientes de al menos 5 años de edad<sup>(1,2)</sup>. En comparación con la instrumentación habitualmente empleada, un procedimiento de invasión menor es el VEPTR (*Vertically Expandable Prosthetic Titanium Rib*), este debe realizarse antes de los 2 años de edad y actualmente se prefiere por sus buenos resultados obtenidos en la anatomía de la columna vertebral.<sup>(6,18,31)</sup> El asesoramiento siempre debe ser realizado por un genetista, quien disipará de forma sencilla todas las dudas que tengan los padres de un paciente con disostosis espondilocostal, no obstante, el manejo integral está constituido por un grupo multidisciplinario de especialistas.

## RESUMEN

La disostosis espondilocostal es una alteración genética caracterizada por defectos de la segmentación vertebral y costillas mal alineadas. Hasta el momento se han identificado cinco genes causantes de disostosis espondilocostal, los cuales están relacionados con la vía de señalización NOTCH. Frecuentemente se emplean diversos nombres para indicar esta alteración genética. El diagnóstico se realiza mediante la exploración física e imágenes radiográficas de la columna y las costillas. El 50% de los afectados fallece en el primer año de vida, mientras que el resto, requerirá vigilancia ante futuras complicaciones respiratorias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Acaroglu E, Yazici M, Alanay A, Surat A. Three-dimensional evolution of scoliotic curve during instrumentation without fusion in young children. *J Pediatr Orthop* 2002; 22 (4): 492-6.
2. Akbarnia BA, Marks DS, Boachie-Adjei O, Thompson AG, Asher MA. Dual growing rod technique for the treatment of progressive early-onset scoliosis: a multicenter study. *Spine* 2005; 30: S46-57.
3. Bulman MP, Kusumi K, Frayling TM, McKeown C, Garrett C, Lander ES, et al. Mutations in the human delta homologue, DLL3, cause axial

- skeletal defects in spondylocostal dysostosis. *Nature Genet* 2000; 24: 438-41.
4. Dane B, Dane C, Aksoy F, Cetin A, Yayla M. Jarcho-Levin syndrome presenting as neural tube defect: report of four cases and pitfalls of diagnosis. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22(6): 416-9.
  5. Dane C, Yayla M, Dane B. Prenatal diagnosis of Jarcho-Levin syndrome in the first trimester. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 63(4): 200-2.
  6. Emans JB, Caubet JF, Ordonez CL, Lee EY, Ciarlo M. The treatment of spine and chest wall deformities with fused ribs by expansion thoracostomy and insertion of vertical expandable prosthetic titanium rib: growth of thoracic spine and improvement of lung volumes. *Spine* 2005; 30: S58-68.
  7. Giacoia GP, Say B. Spondylocostal dysplasia and neural tube defects. *J Med Genet* 1991; 28(1): 51-3.
  8. Gucev ZS, Tasic V, Pop-Jordanova N, Sparrow DB, Dunwoodie SL, Ellard S, et al. Autosomal dominant spondylocostal dysostosis in three generations of a Macedonian family: negative mutation analysis of DLL3, MESP2, HES7 and LFNG. *Am J Med Genet* 2010; 152A: 1378-82.
  9. Hull AD, James G, Pretorius DH. Detection of Jarcho-Levin syndrome at 12 weeks by nuchal translucency screening and three-dimensional ultrasound. *Prenat Diagn* 2001; 21: 390-4.
  10. Jarcho S, Levin PM. Hereditary malformation of the vertebral bodies. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1938; 62: 216-26.
  11. Johnston CE 2nd, Hakala MW, Rosenberger R. Paralytic spinal deformity: orthotic treatment in spinal discontinuity syndromes, *J Pediatric Orthop* 1982; 2: 233.
  12. Kutuk MS, Ozgun MT, Tas M, Poyrazoglu HG, Yikilmaz A. Prenatal diagnosis of split cord malformation by ultrasound and fetal magnetic resonance imaging: case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2012; 28(12): 2169-72.
  13. Lavy NW, Palmer CG, Merritt AD. A syndrome of bizarre vertebral anomalies. *J Pediatr* 1966; 69: 1121-5.
  14. Mehta MH. Growth as a corrective force in the early treatment of progressive infantile scoliosis, *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87:1237.
  15. Moseley JE, Bonforte RJ. Spondylothoracic dysplasia—a syndrome of congenital anomalies. *Am J Roentgen* 1969; 106: 166-9.
  16. Park Y, Gong G, Choe G, Yu E, Kim KS, Lee I. Jarcho-Levin syndrome—a report of an autopsy case with cytogenetic analysis. *J Korean Med Sci* 1993; 8(6): 471-5.
  17. Perez-Comas A, Garcia-Castro JM. Occipito-facial-cervico-thoracic-abdomino-digital dysplasia; Jarcho-Levin syndrome of vertebral anomalies: report of six cases and review of the literature. *J Pediatr* 1974; 85: 388-91.
  18. Ramirez N, Flynn JM, Emans JB, Betz R, Smith JT, Price N, et al. Vertical expandable prosthetic titanium rib as treatment of thoracic insufficiency syndrome in spondylocostal dysplasia. *J Pediatric Orthop* 2010; 30: 521-6.
  19. Rastogi D, Rosenzweig EB, Koumbourlis A. Pulmonary hypertension in Jarcho-Levin syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 107: 250-2.
  20. Reyes MG, Morales A, Harris V, Barreta TM, Goldberg H. Neural defects in Jarcho-Levin syndrome. *J Child Neurol* 1989; 4(1): 51-4.
  21. Rinella A, Lenke L, Whitaker C, Kim Y, Park SS, Peelle M, et al. Perioperative halo-gravity traction in the treatment of severe scoliosis and kyphosis. *Spine* 2005; 30(4): 475-82.
  22. Sellitto F, Dell-Iacono I, Falato ME, Parente C, Quarantiello F, Varricchio E. Jarcho-Levin syndrome: Description of a clinical case with familial 14:21 translocation. *Minerva Pediatr* 1994; 46(10): 451-7.
  23. Sparrow DB, Chapman G, Wouters MA, Whittock NV, Ellard S, Fatkin D, et al. Mutation of the lunatic fringe gene in humans causes spondylocostal dysostosis with a severe vertebral phenotype. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 28-37.
  24. Sparrow DB, Faqeih EA, Sallout B, Alswaid A, Ababneh F, Al-Sayed M, et al. Mutation of HES7 in a large extended family with spondylocostal dysostosis and dextrocardia with situs inversus. *Am J Med Genet* 2013; 161A: 2244-9.
  25. Sparrow DB, Guillen-Navarro E, Fatkin D, Dunwoodie SL. Mutation of hairy-and-enhancer-of-split -7 in humans causes spondylocostal dysostosis. *Hum Molec Genet* 2008; 17: 3761-6.
  26. Sparrow DB, McInerney-Leo A, Gucev ZS, Gardiner B, Marshall M, Leo PJ, et al. Autosomal dominant spondylocostal dysostosis is caused by mutation in TBX6. *Hum Molec Genet* 2013; 22: 1625-31.
  27. Sparrow DB, Sillence D, Wouters MA, Turnpenny PD, Dunwoodie SL. Two novel missense mutations in hairy-and-enhancer-of-split -7

- in a family with spondylocostal dysostosis. *Europ J Hum Genet* 2010; 18: 674-9.
28. Turnpenny PD, Kusumi K. DLL3 and spondylocostal dysostosis. En *Inborn Errors of Development, the molecular basis of clinical disorders of morphogenesis*. Ed: Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A. 1a Ed. Hong Kong: Oxford University Press; 2004. 470-81.
29. Turnpenny PD, Bulman MP, Frayling TM, Abu-Nasra TK, Garrett C, Hattersley AT, et al. A gene for autosomal recessive spondylocostal dysostosis maps to 19q13.1-q13.3. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 175-82.
30. Whittock NV, Sparrow DB, Wouters MA, Sillence D, Ellard S, Dunwoodie SL, et al. Mutated MESP2 causes spondylocostal dysostosis in humans. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1249-54.
31. Yang JS, McElroy MJ, Akbarnia BA, Salari P, Oliveira D, Thompson GH, et al. Growing rods for spinal deformity: characterizing consensus and variation in current use. *J Pediatr Orthop* 2010; 30(3): 264-70.