

Reporte de caso

Diagnóstico prenatal del síndrome de Jarcho-Levin

Marta Rondón-Tapia MD^a
Eduardo Reyna-Villasmil MD^a
Duly Torres-Cepeda MD^a

“Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Central “Dr. Urquinaona”. Maracaibo. Venezuela.

RESUMEN

El síndrome de Jarcho-Levin es una rara entidad heterogénea caracterizada por dismorfia facial, extremidades de tamaño normal con cuello y tronco corto, múltiples anomalías vertebrales en todos los niveles de la columna vertebral y defectos costales. El síndrome se ha clasificado en 2 fenotipos clínicos principales, según la extensión y distribución de las anomalías esqueléticas, el patrón de herencia y el pronóstico. El diagnóstico ecográfico prenatal se caracteriza por la presencia de costillas desplegadas a partir de cuerpos vertebrales torácicos fusionados. Debido a la rareza de esta condición, existe un número limitado de informes en la literatura científica y muy pocos se diagnostican prenatalmente. Es un caso de síndrome de Jarcho-Levin en una mujer de 16 años con embarazo de 31 semanas y sin antecedentes patológicos prominentes. La ecografía reveló feto único con datos biométricos compatibles con 27 semanas. Se observó columna vertebral acortada con deformidad extrema y escoliosis moderada, canal medular ancho, segmentación de cuerpos vertebrales en las áreas torácicas y lumbares inferiores, aumento de la distancia intervertebral con tórax corto y estrecho, cuello corto hiperflexionado y occipucio que parecía fusionarse con las vértebras cervicales. Se realizó cesárea debido a sufrimiento fetal agudo, obteniendo recién nacido masculino. El examen físico mostró circunferencia cefálica normal, tórax corto, cuello corto y rígido, cifoescoliosis torácica con restricción del patrón respiratorio y abdomen abultado. No se observaron alteraciones faciales o craneales. Después de 4 días, el recién nacido muere debido a falla respiratoria aguda.

Palabras clave: síndrome de Jarcho-Levin, diagnóstico prenatal, ecografía, feto.

© 2018 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: octubre 9 de 2017
Fecha aceptado: noviembre 23 de 2017

Autor para correspondencia:
Dr. Eduardo Reyna-Villasmil
sippenbauch@gmail.com

DOI
<https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.v27.n3.2018.208>

ABSTRACT

The Jarcho-Levin syndrome is a rare heterogeneous entity characterized by facial dysmorphism, short-neck, short-trunk, normal sizes limbs, with multiple vertebral anomalies at all levels of the vertebral column and ribs defects. The syndrome has been classified into 2 major clinical phenotypes, based on the extent and distribution of skeletal anomalies, the pattern of inheritance and the prognosis. The prenatal sonographic appearance is characterized by the presence of fanned-out ribs from fused thoracic vertebral bodies. Due to the rarity of this condition, there are a limited number of reports in the scientific literature and very few are diagnosed prenatally. We report a case of Jarcho-Levin syndrome in a 16-year-old pregnant woman with a 31 weeks pregnancy and no prominent pathological history. Ultrasound revealed a single fetus with biometrics compatible with 27 weeks. We found shortened vertebral column with extreme deformity and moderate scoliosis, wide medullary canal, segmentation of vertebral bodies in the lower thoracic and lumbar areas, increased intervertebral distance with the short and narrow thorax, hyper flexed short neck and occiput appeared to merge with the cervical vertebrae. Cesarean section was performed at term due to acute fetal distress, resulting in a newborn male birth. Physical examination showed normal cephalic circumference, short thorax, short and rigid neck, thoracic kyphoscoliosis with restriction of the respiratory pattern, bulging abdomen. No facial or cranial alterations were observed. After 4 days the newborn dies due to acute respiratory failure.

Key words: Jarcho-Levin syndrome, Spondylocostal dysostosis, Prenatal diagnosis, Ultrasound, Fetus.

© 2018 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Jarcho-Levin es una entidad clínico-radiológica caracterizada por segmentación vertebral anormal, defectos de la columna vertebral y fusión bilateral completa de los arcos costales en la unión costovertebral.¹ Se ha dividido en dos subtipos principales: displasia espondilotorácica y disostosis espondilocostal. La primera, una condición letal, se caracteriza por malformaciones en los cuerpos vertebrales y arcos costales. La segunda, presenta malformaciones vertebrales pero sin alteraciones en los arcos y tiene un mejor pronóstico.^{2,3} Debido a su baja frecuencia se han descrito muy pocos casos de esta condición en el periodo prenatal.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente primigesta de 16 años de edad sin antecedentes patológicos destacables, quien inicia control prenatal tardío a las 31 semanas de gestación. El grupo sanguíneo de la madre era O RH positivo. Negaba antecedentes de uso de drogas lícitas o ilícitas y de enfermedades crónicas, degenerativas o de transmisión sexual. El embarazo fue producto de matrimonio consanguíneo (primos hermanos). La ecografía reveló feto único con biometría compatible con 27 semanas. Se encontró columna vertebral acortada con deformidad extrema y moderada escoliosis, canal medular ancho, segmentación de cuerpos vertebrales en área torácica baja y lumbar, aumento de la distancia intervertebral con tórax corto y estrecho, cuello

corto hiperflexionado y occipucio parecía fusionado con las vértebras cervicales. Se sospechó de síndrome de Jarcho-Levin, con restricción del crecimiento intrauterino asociado. A la paciente se le informó la posibilidad de potencial componente hereditario. Se recomendó la realización de cariotipo pero la paciente se negó por razones personales.

Ingresó a las 40 semanas de embarazo para inducción del parto por oligohidramnios severo. Se realizó cesárea por sufrimiento fetal agudo, obteniéndose recién nacido vivo masculino de 2.400 gramos, talla de 33 centímetros, perímetro cefálico, torácicos y abdominal de 33, 28 y 29 cm respectivamente, en regulares a malas condiciones generales (Apgar al minuto de 4 puntos y a los 5 minutos de 5 puntos). Al examen físico se observó circunferencia cefálica normal, tórax corto, cuello corto y rígido, cifoescoliosis torácica con restricción del patrón respiratorio y abdomen abombado. No existían alteraciones faciales ni craneales. El neonato desarrolló dificultad respiratoria severa a los 20 minutos después del parto con una frecuencia respiratoria de 150 respiraciones por minuto y fue intubado con dificultad debido a las alteraciones cervicales

En la evaluación radiográfica de tórax se observaron varias hemivertebrae (torácicas de la sexta a la octava y de la duodécima hasta la segunda lumbar), vértebras fusionadas (desde la sexta cervical hasta la segunda torácica) y escoliosis congénita marcada. Los arcos costales sin anomalías intrínsecas, pero presentaban fusión posterior, lo que otorgaba al tórax aspecto de “cangrejo” (figura 1). Todos estos hallazgos compatibles con síndrome de Jarcho-Levin. La evaluación ecográfica transfontanelar y abdominal fueron normales. Las pruebas bioquímicas demostraron funciones hepáticas y



Figura 1. Radiografía simple del recién nacido donde se observa una caja torácica pequeña con acercamiento bilateral de las costillas dando al tórax una apariencia de "cangrejo". También se observan las hemivértabras y las vértebras fusionadas.

renales normales. Luego de 4 días, a pesar del uso de ventilación mecánica no se logró una oxigenación óptima y el recién nacido fallece por insuficiencia respiratoria aguda. Los hallazgos de la necropsia confirmaron la presencia de hemivértabras, cuerpos vertebrales hipoplásicos, vértebras cervico-torácicas fusionadas, disminución del número de costillas y disostosis múltiple con cuerpos vertebrales cervicales, los cuales eran cóncavos. Todos los huesos del cráneo y las extremidades eran normales.

DISCUSIÓN

El síndrome de Jarcho-Levin incluye un amplio espectro de displasia espondilotorácica y disostosis espondilocostales que pueden ser heredadas como autosómicas recesivas o dominantes. Aunque la verdadera frecuencia es desconocida, han sido reportados alrededor de 400 casos.³ Las características del síndrome incluyen anomalías vertebrales y costales. El defecto primario es la segmentación anormal de los cartílagos embrionarios del esqueleto axial, lo que provocará hemivértabras y fusiones vertebrales diversas, además de fusión de costillas con distintos puntos de osificación, conduciendo a la asimetría y escoliosis. Estas anomalías de la columna y los arcos costales generan un tórax con expansión limitada, que lleva con frecuencia a problemas respiratorios neonatales.⁴

La disostosis espondilocostal tipo I, conocido como síndrome de Jarcho-Levin, de tipo autosómico recesivo, se caracteriza por múltiples malformaciones vertebrales y costales que producen tronco y cuello cortos.¹ Una convergencia posterior de las costillas conduce a la deformidad característica del tórax de apariencia de cangrejo. El tipo II puede ser heredado de forma

autosómica dominante o recesiva. Las anomalías son menos graves. Las anomalías costales incluyen hipoplasia, fusión y reducción en número de los arcos costales. El cráneo y las extremidades son normales pero existe mayor incidencia de defectos cardíacos, urinarios y congénitos.⁵ La proporción de casos reportados de tipo I con relación al tipo II es de 2:1.2 El tipo y distribución de las anomalías vertebrales no son útiles para diferenciar entre ambos.

La etiología genética del síndrome de Jarcho-Levin se produce durante el desarrollo embrionario por una alteración de la somatogénesis. Hasta la fecha se han descubierto cinco genes involucrados en distosis espondilocostales: DLL3, MESP2, TBX6, LFNG y HES7. Estos explicarían 25% de los casos diagnosticados.⁶ Estos genes son componentes importantes de la vía de señalización de Notch, que tiene múltiples funciones en el desarrollo normal. La vía de señalización Notch 8 es un mecanismo intercelular evolutivamente conservado, el cual es esencial para el desarrollo embrionario apropiado en todos los organismos metazoarios. Las perturbaciones en la vía de señalización contribuyen a la patogénesis de la disostosis espondilocostal. El gen DLL3 codifica un ligando para el receptor Notch y cuando está mutado, se produce una somitogénesis defectuosa que da como resultado un patrón consistente y distintivo de segmentación vertebral anormal que afecta a toda la columna vertebral. El gen MESP2 codifica un factor de transcripción de básico que tiene un papel clave en el establecimiento de la polaridad rostrocaudal al participar en distintas vías de señalización. El gen LFNG11 codifica una glucosiltransferasa que modifica los receptores de superficie celular Notch, un paso clave para la regulación de esta vía de señalización.^{2,3} El resultado es malformación y fusión de las vértebras y costillas.⁷

Antes de la aparición de la ecografía, el diagnóstico prenatal del síndrome Jarcho-Levin dependía de los hallazgos radiográficos. En la actualidad se puede realizar el diagnóstico preciso por ecografía desde la semana 16 de embarazo. Los hallazgos ecográficos pueden ser sutiles, deben evaluarse cuidadosamente y reflejan las anomalías anatómicas que se muestran en la **tabla 1**.³ La ecografía tridimensional puede ser útil en la clarificación y delineación de la columna vertebral anormal.⁸ La fusión de las vértebras conlleva a que la columna vertebral sea irregular y corta con fusión de los arcos costales en su parte posterior. El abdomen es protuberante debido al tórax pequeño y posibles hernias abdominales, escrotales o diafragmáticas son un hallazgo concurrente⁹, que cuando se asocian con diámetro cefálico, longitud de los miembros y volumen de líquido amniótico normales, se debe investigar la posibilidad diagnóstica del síndrome.

El síndrome de Jarcho-Levin debe diferenciarse de las variedades autosómicas dominantes y recesivas de la disostosis espondilocostal que son compatibles con la supervivencia. La displasia espondilotorácica se caracteriza por presentar un patrón de herencia autosómica recesiva, se vincula a alteraciones

Tabla 1 – Hallazgos ecográficos para el diagnóstico del síndrome de Jarcho-Levin

Vertebras deformadas o con pobre formación	Fusión de los arcos costales en su porción posterior o indistinguibles
Columna vertebral corta e irregular.	Tórax corto.
Abdomen protuberante.	Miembros de longitud normal y diámetro biparietal normal.

del cromosoma 2q32.1 y no se han descrito mutaciones en el gen DLL3.⁴ Por otra parte, la disostosis espondilocostal tiene un patrón de herencia autosómica recesiva o autosómica dominante con mutaciones en el gen DLL3 en el cromosoma 19q13.1-q13 como la principal causa de disostosis espondilocostal autosómica recesiva. Cuando se muta, se produce una somitogénesis defectuosa que da como resultado un patrón consistente y distintivo de segmentación vertebral anormal que afecta a toda la columna vertebral.² El gen MESP2 mutado codifica un factor básico que causa disostosis espondilocostal.

Las formas de displasias osteocondrales asociadas con tórax normal incluyen las displasias tanatofórica, camptomélica y torácica asfixiante. Sin embargo, además de la deformidad torácica característica de cada síndrome en particular, también se observa disminución de la longitud de los miembros.⁹ Las anomalías de los arcos costales y las vértebras en el Jarcho-Levin son más severas y en esos síndromes son más leves y los fetos tienen miembros y troncos cortos.

Otros diagnósticos diferenciales son: defectos de segmentación costovertebral con mesomelia (en particular de las extremidades superiores), displasia disegmentaria tipo Silverman-Handmaker con cuerpos vertebrales irregulares, micromelia y arqueamiento de los huesos largos, síndrome óculo-aurículo-vertebral (síndrome de Goldenhar) que presenta hipoplasia mandibular, anomalías de la aurícula, labio leporino, paladar hendido y anomalías vertebrales y costales, y la asociación VACTERL con defectos vertebrales, atresia anal, defectos cardíacos, fístula traqueoesofágica, defectos de rayos radiales y anomalías renales.¹⁰

En el síndrome de Jarcho-Levin el número de estructuras óseas es insuficiente y su articulación es inadecuada, causando un menor tamaño de la caja torácica con un importante componente restrictivo, necesitando presiones inspiratorias pico altas y disminución de la distensibilidad pulmonar, llevando a insuficiencia respiratoria y muerte. También pueden desarrollar hipertensión pulmonar.¹¹ El pronóstico de supervivencia en cada caso particular depende del grado de restricción torácica.

El manejo neonatal inmediato es fundamental para mejorar el pronóstico y la supervivencia dependerá del manejo de los problemas respiratorios y la búsqueda intencionada de otras malformaciones para establecer el tratamiento. La displasia espondilotorácica tiene una tasa de mortalidad de 50% por las complicaciones respiratorias debido al síndrome de insuficiencia respiratoria.¹²

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Demir N, Peker E, Gülsen I, Agengin K, Kaba S, Tuncer O. A Single-Center Experience of CNS Anomalies or Neural Tube Defects in Patients With Jarcho-Levin Syndrome. *J Child Neurol.* 2016;31(4):415-20. doi: 10.1177/0883073815596614.
- Chandra N, Kumar S, Raj V, Vishwakarma PK, Sinha S, Saha RP. Jarcho-Levin Syndrome with Splenic Herniation: A Rare Presentation. *Am J Case Rep.* 2016;17:745-748.
- Yurttutan S, Degirmencioglu H, Oncel MY, Kara S, Sari F, Dilmen U. Jarcho-Levin syndrome presenting with severe hydrocephalus: a report of three cases. *Genet Couns.* 2013;24(4):361-6.
- Cornier AS, Staehling-Hampton K, Delventhal KM, Saga Y, Caubet JE, Sasaki N, et al. Mutations in the MESP2 gene cause spondylothoracic dysostosis/Jarcho-Levin syndrome. *Am J Hum Genet.* 2008;82(6):1334-41. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.04.014.
- Anjankar SD, Subodh R. Spondylocostal dysostosis with lipomyelomeningocele: Case report and review of the literature. *J Pediatr Neurosci.* 2014;9(3):249-52. doi: 10.4103/1817-1745.147580.
- Legare JM, Seaborg K, Laffin J, Giampietro PF. Diaphanospondylodysostosis and ischiopspinal dysostosis, evidence for one disorder with variable expression in a patient who has survived to age 9 years. *Am J Med Genet A.* 2017;173(10):2808-2813. doi: 10.1002/ajmg.a.38395.
- Oates AC, Morelli LG, Ares S. Patterning embryos with oscillations: structure, function and dynamics of the vertebrate segmentation clock. *Development.* 2012;139(4):625-39. doi: 10.1242/dev.063735.
- Chabchoub I, Boukédi A, Turki H, Aloulou H, Kamoun T, Hachicha M. Jarcho-Levin syndrome: report on one case. *Arch Pediatr.* 2010;17(4):426-8. doi: 10.1016/j.arcped.2010.01.008.
- Basaran A, Deren O, Onderoglu LS. Prenatal diagnosis of Jarcho-Levin syndrome in combination with inguinoscrotal hernia. *Am J Perinatol.* 2010;27(3):189-92. doi: 10.1055/s-0029-1234031.
- Guzelmansur I, Ceylaner G, Ceylaner S, Ceylan N, Daplan T. Prenatal diagnosis of Goldenhar syndrome with unusual features by 3D ultrasonography. *Genet Couns.* 2013;24(3):319-25.
- Geze S, Arslan U, Tusat M. Anaesthesia for infant with Jarcho Levin syndrome: case report. *Braz J Anesthesiol.* 2015;65(5):414-6. doi: 10.1016/j.bjane.2012.12.005.
- McKay SD, Al-Omari A, Tomlinson LA, Dormans JP. Review of cervical spine anomalies in genetic syndromes. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012;37(5):E269-77. doi: 10.1097/BRS.0b013e31823b3ded.