

Reporte de Case – Case Report

Disostosis Espondilocostal. A Propósito de Un Caso

A. Bracho Q.¹, J. Chong C.¹, O.P. Barrios M.², C. Zara C.¹, M. Valdez³.

¹Cátedra de Genética Médica, Unidad de Genética Médica, Hospital de Especialidades Pediátricas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Zulia, Venezuela.

²Hospital Nuestra Señora de Chiquinquirá, Maracaibo, Zulia, Venezuela.

³Hospital Universitario de Maracaibo, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Zulia, Venezuela.

Resumen

La disostosis espondilocostal pertenece a un grupo de enfermedades hereditarias caracterizadas por un defecto de segmentación vertebral múltiple con alteraciones costales ligadas a un gen ubicado en el cromosoma 19q 13.1-q 13.3. Las alteraciones de importancia para el pronóstico son insuficiencia respiratoria restrictiva, malformaciones cardíacas congénitas complejas y defectos del cierre del tubo neural. Se describe el caso de preescolar masculino de 3 años de edad quien es referido de la consulta de pediatría, por deformidad en tórax y cadera desde el nacimiento. Sin antecedentes familiares. Al nacimiento se diagnosticó mielomeningocele. Hallazgos clínicos: Peso: 10Kg.<(P3), Talla: 83cms (<P3), CC: 49cms (P50/25). Luce macrocefálico, con tórax asimétrico, dificultad respiratoria, escoliosis toraco-lumbar marcada. Pie equino-varo bilateral. Rx de tórax: Bifurcación ósea en 5to y 6to arcos costales derechos, escoliosis dorsolumbar. RM de columna vertebral: Vértebras del segmento dorso-lumbo-sacro del tipo hemivértebra, discreta escoliosis izquierda, ausencia de fusión de elementos posteriores.

Palabras claves: Disostosis espondilocostal, defecto segmentación vertebral múltiple, tronco corto. *Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Perez de Leon 2007; 38(2):46-50.*

Abstract

The spondylocostal dysostosis belongs to a group of hereditary diseases characterized by multiple segmentation vertebral defects associated to costal alterations. A responsible gene is located in the chromosome 19q 13.1-q 13.3. The alterations of importance for the prognosis are restrictive respiratory insufficiency, complex congenital malformations as cardiac and neural tube closing defects. A case of a masculine prestudent, 3 years old is referred to pediatric consultation, because a deformity in thorax and hip since birth. It denies familiar antecedents. To the birth mielomeningocele diagnosis was done. Clinical findings: age: Weight 10Kg.<(P3), stature: 83cms (<P3), CC: 49cms (P50/25). Macrocephaly, asymmetric Thorax, dyspnea, toraco-lumbar noticeable scoliosis, bilateral talypes equinovarus. In thorax: XR Bony bifurcation in 5to and 6to right costal arcs. Noticeable scoliosis to dorsolumbar was found. RM of spine shows vertebrae of the back-lumbo-sacred segment of hemivertebra type, discreet left scoliosis and absence of fusion of posterior elements.

Key Words: spondylocostal dysostosis, multiple vertebral segmentation defects, short trunk. *Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Perez de Leon 2007; 38(2):46-50.*

Introducción

La disostosis espondilocostal pertenece a un grupo de enfermedades hereditarias que cursan con trastornos heterogéneos de los defectos de la segmentación de las vértebras (vértebras hipoplásicas, hemivértebras, vértebras en mariposa).

Las costillas pueden estar ausentes, bífidas, fusionadas, ocasionando problemas respiratorios aunados a estatura baja por acortamiento del tronco como características predominantes¹.

Estos casos pueden ser tanto esporádicos como familiares con modo de herencia

autosómica recesiva y autosómica dominante².

Los problemas respiratorios son comunes y el pronóstico varía considerablemente, pero principalmente depende del estado pulmonar de dichos pacientes.

Aunque los pacientes pueden morir en la infancia temprana en presencia de severo distress respiratorio. Algunos de ellos pueden sobrevivir con síntomas limitados en su forma moderada.

Los individuos con este síndrome tienen una alta tasa de defectos del tubo neural³⁻⁴.

Caso

Se describe un caso con disostosis espondilocostal en un preescolar masculino de 3 años de edad quien es referido de la consulta de pediatría, por presentar deformidad en tórax y cadera desde el nacimiento. Los antecedentes familiares incluyen: Padre de 45 años para el momento de la concepción, hipertenso y diabético desde hace aproximadamente 3 años, no controlado; antecedentes de infarto al miocardio en el año 2003; refiere un hijo, sexo masculino, en unión anterior, aparentemente sano. Madre 39 años de edad para el momento de la concepción hipertensa (no precisa tiempo), no controlada; menarquia a los 11 años; gesta VIII, para VII, cesárea I, abortos 0. Tiene 6 hermanos, 5 hembras y 1 varón, aparentemente sanos. Pareja no consanguínea, ambos naturales y procedentes del municipio Maracaibo.

Niegan antecedentes familiares de casos parecidos al propósito. Antecedentes personales: Producto de VII embarazo a término, no controlado, niega complicaciones durante el embarazo. Ecogramas obstétricos en número de 4, todos reportados normales. Extraído por cesárea por distocia de dilatación, ruptura prematura de membranas y falta de contracciones uterina. Al momento del nacimiento presenta un peso de 2.800 grs, talla y circunferencia cefálica no refiere, nace con tumoración a nivel de la región tóraco-lumbar compatible con mielomeningocele; niega ictericia, cianosis y/o convulsiones; es dado de alta a los tres días de nacido en condiciones clínicas estables.

Hospitalizado a la edad de 4 meses para corrección quirúrgica del mielomeningocele, posteriormente es nuevamente hospitalizado en dos oportunidades con diagnóstico de neumonía. Esquema de vacunación incompleto para su edad. Antecedentes psicomotores: Sostuvo la cabeza a los 4 meses, se sentó a los 7, primeras palabras a los 12 meses. Actualmente se para con apoyo pero no camina. Hallazgos clínicos: Peso: 10 Kg. (<P3), Talla: 83 cms (<P3), CC: 49 cms (P50/25). Luce macrocefálico, ligeramente

dolicocéfálico, cabellos bien implantados. Ojos almendrados con hendiduras palpebrales ligeramente oblicuas hacia abajo. Nariz con puente nasal y raíz deprimidos.

Boca con labio superior ligeramente en arco de cupido, paladar indemne, dientes completos acorde con edad, no se observan caries. Pabellones auriculares, se aprecian dos surcos en borde posterior de ambos helixs. Cuello corto, con buena movilidad.

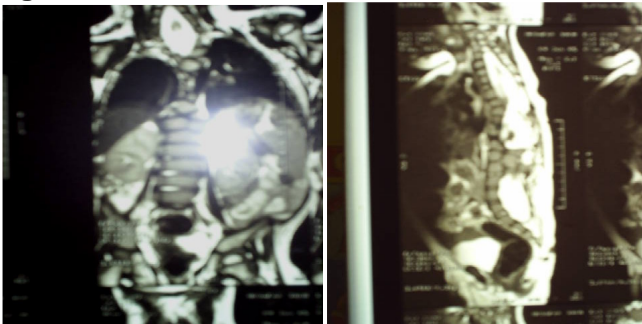
Tórax asimétrico, escoliosis marcada en región toraco-lumbar, en la espalda se aprecia cicatriz en forma de "S" que se extiende desde la región inter-escapular hasta el reborde inferior de las costillas. Abdomen globoso, sin visceromegalia. Hernia inguino-escrotal bilateral recidivante (operado a los 8 meses de edad).

Miembros superiores sin malformaciones. Miembros inferiores con pie equino-varo bilateral. Neurológico: Atento, colaborador, sigue ordenes sencillas, lenguaje escaso y poco entendible, buena coordinación motora; tono y fuerza muscular disminuidos de leve a moderada intensidad (vence la gravedad) en miembros superiores, ausencia de movilidad y de reflejos osteotendinosos en miembro inferior izquierdo, miembro inferior derecho con tono y fuerza muscular disminuidos de moderada intensidad. No camina, se traslada de un lugar a otro reptando.

Estudios realizados: Resonancia magnética de columna vertebral: Vértebras del segmento dorso-lumbo-sacro del tipo hemivertebra, predominantemente en columna dorsal, discreta escoliosis izquierda, ausencia de fusión de elementos posteriores y signos de diastematomelia con puente óseo completo a la altura T12 – L1. Efecto de masa significativo sobre el saco dural a predominio del segmento T6 – L1, aproximadamente, por la presencia de gran componente adiposo epidural posterior, con deformidad y compresión del saco dural. Cordón espinal cervical con espesor normal. Extensa siringohidromielia desde T1 hasta porción proximal al cono medular, el cual luce anclado a la altura de L2 – L3. Saco dural distal estático, debido a la ausencia de elementos posteriores.

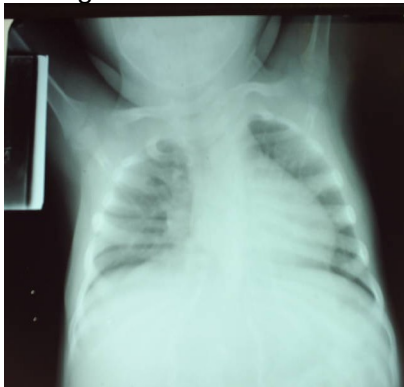
Conclusión: cambios malformativos complejos, afectando columna dorso-lumbar, disrrafismo espinal con corrección quirúrgica, escoliosis izquierda, anomalías de segmentación de cuerpos vertebrales dorsales, diastematomielia dorsal baja y siringohidromielia con cordón anclado. En la radiología de tórax, la silueta cardíaca luce magnificada. Bifurcación ósea en 5to y 6to arcos costales derechos. Marcada escoliosis dorsolumbar. Campos pulmonares sin lesiones aparentes (Figuras 1 y 2).

Figura 1. RM de Columna Vertebral.



Hallazgos: Vértebras del segmento dorso-lumbo-sacro del tipo hemivertebra, en columna dorsal. Discreta escoliosis izquierda. Ausencia de fusión de elementos posteriores y signos de diastematomielia con puente óseo completo a la altura T12 – L1. Vértebras del segmento dorso-lumbo-sacro del tipo hemivertebra, en columna dorsal. Discreta escoliosis izquierda. Ausencia de fusión de elementos posteriores y signos de diastematomielia con puente óseo completo a la altura T12 – L1.

Figura 2. Radiografía de tórax.



Hallazgos: Silueta cardíaca luce magnificada. Bifurcación ósea en 5to y 6to arcos costales derechos. Marcada escoliosis dorsolumbar.

Discusión

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 baja frecuencia. Una de las primeras descripciones de defectos costo-vertebrales fue reportado por Jarcho y Levin en 1938 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. Se trata, pues, de una rara enfermedad costovertebral; en la literatura se han informado aproximadamente un centenar de casos ⁵.

Mortier y col., 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 representan un grupo heterogéneo ⁶.

En la disostosis espondilocostal (OMIM 122600) se ha descubierto un gen responsable ubicado en el cromosoma 19q 13.1-q 13.3 que es homólogo con el gen del ratón Dll3. Estudios de clonamiento posicional demostraron que mutaciones en el gen humano DLL3 causa la forma recesiva de disostosis espondilocostal ⁷. Dos de las mutaciones reportadas permiten predecir que producen proteínas truncadas, mientras una tercera mutación causa una mutación sin sentido en un aminoácido altamente conservado de la proteína DLL3. La similitud entre las mutaciones Dll3 del ratón y los pacientes humanos con disostosis espondilocostal sugieren que los alelos mutados humanos también resultan en pérdida de la función de DLL3 ².

La vía de señales Notch juega un importante rol en la regulación de la formación de las somitas y en su participación dentro del compartimiento anterior y posterior. Los componentes de vía de señales Notch parecen regular el funcionamiento de

oscilación de las células autónomas en el mesodermo presomítico. Este oscilador fue llamado el reloj de las somitas y mediante análisis de marcadores de la expresión del gen *Dll3* mutante de ratones indican que la progresión del reloj de las somitas es interrumpido en estos ratones ⁸.

Whitlock y col. (2004) identificaron el gen humano *MESP2* en el bosquejo de trabajo del proyecto genoma humano en el cromosoma 15q26, identificando que tiene 2 exones y se extiende por aproximadamente 2 Kilo bases. El gen *MESP2* predice que produce un transcrito de 1.191 pares de bases y codifica una proteína de 397 aminoácidos. La proteína humana *MESP2* comparte aproximadamente 58% de homología con el *Mesp2* del ratón y su función es crítica para la somitogénesis normal en los seres humanos. Whitlock y col. demostraron mutaciones por duplicación de 4 pares de bases en el gen *MESP2* que se segregaba asociado con la enfermedad, en una familia consanguínea árabe libanesa ⁹.

Los defectos vertebrales pueden originarse entre la cuarta y sexta semana del desarrollo de la vida fetal: las somitas se diferencian en dermatomas, miotomas, y esclerótomas, 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 en el campo del desarrollo y ello puede ser la explicación de la heterogeneidad y variabilidad del síndrome ¹⁰.

Las alteraciones de importancia para el pronóstico son las malformaciones cardíacas congénitas de composición compleja, y los defectos del cierre del tubo neural: mielomeningocele y meningocele ¹¹⁻¹⁴.

Los pacientes con herencia autosómico recesiva tienen con mayor frecuencia defectos del tubo neural y mayor riesgo de morir 15. Se han descrito alteraciones neurales como diastematomielia, así como la malformación de Arnold Chiari ¹⁶⁻¹⁷.

En ocasiones es difícil dar un pronóstico por la forma de transmisión genética pues en algunos casos no hay una diferenciación completa entre las formas recesiva y dominante, con base únicamente a los defectos vertebrales ¹⁸.

Pueden existir malformaciones extraesqueléticas que influyen sobre el pronóstico: por lo general éste es bueno, si no hay defectos importantes en el tórax. Por 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, mientras que el tipo dominante tiene anomalías menos graves y el pronóstico suele ser mejor ^{15,19}.

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 sobrevida larga ¹⁹.

El diagnóstico intraútero de las anomalías 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, entre las 20 y 24 semanas de vida gestacional ^{20,21}.

En Venezuela la realización de estudios genéticos es costosa y es realizada en pocos lugares, lo que representa una limitación en el estudio de estos pacientes, tal como en el presente caso. Aunado a la desinformación y deserción de la familia.

La clasificación y el significado de las disostosis espónilocostales son aún incompletos y es un reto para radiólogos, genetistas, ortopedistas, pediatras y

patólogos. Estudios moleculares y clinicopatológicos con estudios de autopsia de casos nuevos, son necesarios para conocer la expresión heterogénea y variable de las manifestaciones esqueléticas y extraesqueléticas de este síndrome tan controvertido¹³.

Referencias

- Tamay Z, Guler N, Ones U, Leman OD, Akcay A. Thoracic three-dimensional spiral CT findings of an infant with spondylothoracic dysostosis. *Indian J Pediatr.* 2005 ;72(4):367
- Turnpenny PD, Bulman MP, Frayling TM, Abu-Nasra TK, Garrett C, Hattersley AT, Elard S. A gene for autosomal recessive spondylocostal dysostosis maps to 19q13.1-q13.3. *Am J Hum Genet.* 1999 ;65(1):175-82.
- Turnpenny PD, Thwaites RJ, Boulos FN. Evidence for variable gene expression in a large inbred kindred with autosomal recessive spondylocostal dysostosis. *J Med Genet.* 1991;28(1):27-33.
- 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.
- Marco A Durán, Dora M Carvajal. Controversias acerca del síndrome de Jarcho-Levin: defecto de segmentación vertebral múltiple. *Revista Mexicana de Pediatría.* 2003; 70 (6): 295-298.
- 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(4):310-9.
- 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. *Nat Genet.* 2000;24(4):438-41.
- Thomas Gridley. Notch signaling and inherited disease syndromes. *Hum Mol Genet.* 2003;12 Spec No 1:R9-13.
- Whitlock, N. V.; Sparrow, D. B.; Wouters, M. A.; Sillence, D.; Elard, S.; Dunwoodie, S. L.; Turnpenny, P. D. Mutated MESP2 causes spondylocostal dysostosis in humans. *Am J Hum Genet.* 2004;74(6):1249-54.
- Martinez-Frias ML, Uriaste M. Segmentation anomalies of the vertebrae and ribs: A developmental field defect: Epidemiologic evidence. *Am J Med Genet.* 1994;49(1):36-44.
- Aurora P, Wallis CE, Winter RM. Jarcho-Levin syndrome (spondylocostal dysplasia) and complex congenital heart disease: a case report. *Clin Dysmorphol.* 1996 Apr;5(2):165-9.
- Suri M, Madhulika, Pemde H, Gupta AK, Verma IC. Jarcho-Levin syndrome. *Indian Pediatr.* 1994 Sep;31(9):1119-22.
- Poor MA, Alberti O Jr, Griscom NT, Driscoll SG, Holmes LB. Nonskeletal malformations in one of three siblings with Jarcho-Levin syndrome of vertebral anomalies. *J Pediatr.* 1983;103(2):270-2.
- Rodriguez MM, Mejias A Jr, Haun RL, Mata MB, Bruce JH. Spondylocostal dysostosis with perinatal death and meningomyelocele. *Pediatr Pathol.* 1994 Jan-Feb;14(1):53-9.
- Casamassima AC, Morton CC, Nance WE, Kodroff M, Caldwell R, et al. Spondylocostal dysostosis associated with anal and urogenital anomalies in a mennonite sibship. *Am J Med Genet.* 1981;8(1):117-27.
- Sharma AK, Phadke SR, Halder A, Agarwal SS. Jarcho-Levin syndrome. *Indian Pediatr.* 1994;31(6):707-8.
- Reyes M G, Morales A, Harris V, Barreta TM, Goldberg H. Neural defects in Jarcho-Levin syndrome. *J Child Neurol.* 1989;4(1):51-4.
- 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(3):241-8
- Ayme S, Preus M. Spondylocostal/ Spondylothoracic dysostosis: the clinical basis for prognosticating and genetic counseling. *Am J Med Genet.* 1986;24(4):599-606.
- Lawson ME, Share J, Benacerraf B, Krauss CM. Jarcho-Levin syndrome: Prenatal diagnosis, perinatal care and follow-up of siblings. *J Perinatol.* 1997;17(5):407-9.
- 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(6 Pt 2):988-91.

Autor Corresponsal: Olga Patricia Barrios Mantilla. Hospital Nuestra Señora de Chiquinquirá Maracaibo estado Zulia. Servicio de Pediatría. Email: o.patriciab@yahoo.com, telefonos: (0414) 7305781 (0261)7970651.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.