

# Síndromes de Jarcho-Levin y Casamassima: Diagnóstico diferencial y frecuencia en España

M.L. Martínez-Frías<sup>1</sup>, E. Bermejo Sánchez<sup>2</sup>, S. Martínez Santana<sup>3</sup>, C. Nieto Conde<sup>4</sup>, J. Egiús Jimeno<sup>5</sup>, J.L. Pérez Fernández<sup>6</sup>, A. Foguet Vidal<sup>7</sup>

**Resumen. Introducción:** El síndrome de Jarcho-Levin se caracteriza por la presencia de sólo defectos costovertebrales severos. Sin embargo, este diagnóstico ha sido utilizado siempre que se presentaron esos defectos costovertebrales, asociados o no a otros defectos congénitos. Recientemente se ha demostrado que los defectos costovertebrales constituyen un defecto de zona de desarrollo y, por ello se observan en diferentes cuadros clínicos y etiológicos. Por otro lado, el síndrome de Casamassima se caracteriza por la presencia de defectos costovertebrales severos, anomalías genitourinarias y atresia de ano, que lo hacen fácilmente distinguible del síndrome de Jarcho-Levin.

**Material y métodos:** Presentamos los casos síndrome de Jarcho-Levin y Casamassima identificados entre 1.405.374 recién nacidos vivos (RNV) registrados por el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

**Resultados:** La frecuencia de estos dos síndromes en el ECEMC es de 0,2 por 100.000 RNV para el síndrome de Jarcho-Levin y de 0,3 por 100.000 RNV para el de Casamassima. Mostramos las manifestaciones clínicas y otras características de cada uno de los casos con estos síndromes que hemos diagnosticado en el ECEMC.

**Conclusiones:** El síndrome de Jarcho-Levin se caracteriza por la presencia de defectos costovertebrales sin otros defectos congénitos. Sin embargo, dado que las alteraciones del esqueleto axial son un defecto de zona de desarrollo, las vamos a observar en diferentes cuadros clínico-etiológicos, que no deben ser denominados síndrome de Jarcho-Levin. Entre éstos se distingue claramente el síndrome de Casamassima que, al igual que el de Jarcho-Levin, es autosómico recesivo.

*An Esp Pediatr 1998;48:510-514.*

**Palabras clave:** Síndrome de Jarcho-Levin; Síndrome de Casamassima; Frecuencias.

## JARCHO-LEVIN AND CASAMASSIMA SYNDROMES: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND FREQUENCIES IN SPAIN

**Abstract. Objective:** Jarcho-Levin syndrome is characterized by the presence of only costal-vertebral defects. However, this diagnosis has been used in any case presenting with costovertebral defects, whether

associated to other congenital defects or not. Recently, it has been demonstrated that costovertebral defects constitute a developmental field defect and, because of this, they can be observed in different clinical and etiological patterns. On the other hand, Casamassima syndrome is characterized by the presence of costovertebral defects, genito-urinary anomalies and anal atresia, which make it easily distinguishable from Jarcho-Levin syndrome.

**Patients and methods:** We present the cases with Jarcho-Levin and Casamassima syndromes identified among 1,405,374 liveborn (LB) infants registered by the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC).

**Results:** Frequencies of these two syndromes in the ECEMC are 0,2 per 100,000 LB for Jarcho-Levin syndrome and 0,3 per 100,000 LB for Casamassima syndrome. We present the clinical manifestations and other characteristics of all the cases registered with these syndromes in the ECEMC.

**Conclusions:** Jarcho-Levin syndrome is defined by the presence of costovertebral defects without any other congenital defect. However, given that the alterations of the axial skeleton are a developmental field defect, they can be observed in different clinical-etiological patterns that should not be considered as Jarcho-Levin syndrome. Among these, Casamassima syndrome can be clearly distinguished, being autosomal recessive as is Jarcho-Levin syndrome.

**Key Words:** Jarcho-Levin syndrome. Casamassima syndrome. Frequencies.

## Introducción

En 1938, Jarcho y Levin<sup>(1)</sup> describieron dos hermanos afectados por múltiples malformaciones de vértebras y costillas. Desde entonces, muchos casos con malformaciones similares han sido descritos bajo una gran variedad de nombres, tales como displasia espondilotorácica, tórax en «cangrejo», displasia espondilocostal, displasia costovertebral, etc.<sup>(2-7)</sup>, aunque el nombre de síndrome de Jarcho-Levin es uno de los más frecuentemente usados. Se ha tratado también de estructurar varios tipos de clasificación del síndrome de Jarcho-Levin según los diferentes grados de severidad de los defectos costovertebrales, al modo de herencia, a la presencia de otros defectos, etc.<sup>(3,4,8,9)</sup>, sin que se haya establecido una norma clara. De hecho, y a pesar de la gran heterogeneidad clínica y etiológica, se siguen incluyendo todos los tipos juntos<sup>(10,11)</sup>, aunque si nos atenemos a la descripción original<sup>(1)</sup>, el síndrome de Jarcho-Levin debe limitarse a los casos con sólo defectos severos costovertebrales.

<sup>1</sup>ECEMC y Departamento de Farmacología; <sup>2</sup>ECEMC, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría, Hospital de Girona «Dr. Trueta», Girona. <sup>4</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General, Segovia. <sup>5</sup>Servicio de Pediatría, Hospital «Virgen del Camino», Pamplona. <sup>6</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Civil de Basurto, Bilbao. <sup>7</sup>Servicio de Pediatría, Hospital «Sant Jaume», Olot, Girona.

*Correspondencia:* M.L. Martínez-Frías. ECEMC. Facultad de Medicina, Universidad Complutense. 28040 Madrid.

*Recibido:* Enero 1998

*Aceptado:* Marzo 1998

Casamassima y cols.<sup>(8)</sup> describieron, en 1981, dos hermanos que presentaban, junto a una severa afectación espondilocostal similar a la descrita en el síndrome de Jarcho-Levin, atresia de ano y anomalías urogenitales, constituyendo un cuadro clínico que estos autores consideran diferente del de Jarcho-Levin. Sin embargo, algunos autores lo han seguido considerando dentro del heterogéneo grupo denominado «síndrome de Jarcho-Levin»<sup>(10)</sup>. Dado que la afectación se observó en dos hermanos que pertenecían a una familia de Menonitas altamente consanguínea, Casamassima y cols.<sup>(8)</sup> concluyeron que la herencia más probable era autosómica recesiva.

Presentamos los casos de niños con el síndrome de Jarcho-Levin y Casamassima identificados sobre un total de 25.607 recién nacidos vivos malformados pertenecientes a la base de datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

## Material y métodos

Hemos utilizado los datos del ECEMC, que es un programa de investigación clínico-epidemiológica de los niños que nacen con defectos congénitos<sup>(12,13)</sup>. El ECEMC está basado en un sistema de registro de niños recién nacidos, de base hospitalaria y recogida de la información en tipo caso-control. Todos los niños nacidos en 76 hospitales distribuidos por todas las Comunidades Autónomas son examinados por pediatras que, interesados por el problema de los defectos congénitos, colaboran con el ECEMC recogiendo la información especificada en unos protocolos especiales (que son comunes para todos) y siguiendo una estricta metodología. Los recién nacidos son examinados por pediatras/neonatólogos durante los tres primeros días de vida, y se seleccionan como casos aquéllos que presentan algún defecto mayor o menor detectado durante este período, mediante cualquiera de los métodos rutinarios de exploración de los recién nacidos. Para cada caso se selecciona su control, para el que se recogen los mismos datos que para los casos. La información se complementa con el cómputo mensual de los nacimientos ocurridos en cada hospital distribuidos por sexo, así como fotografías, radiología, anatomía patológica y resultados de otros estudios complementarios<sup>(12,13)</sup>.

El presente trabajo, que abarca el período comprendido entre abril de 1976 y marzo de 1997, corresponde a un total de 1.405.374 recién nacidos vivos consecutivos, de los que 25.607 se seleccionaron como casos por presentar defectos congénitos identificados durante los tres primeros días de vida.

## Resultados

Entre los 25.607 niños malformados, en tres se diagnosticó el síndrome de Jarcho-Levin, consistente en anomalías costovertebrales severas sin otros defectos congénitos, y en cuatro el síndrome de Casamassima. Dado que estos casos se identificaron sobre un total de 1.405.374 recién nacidos vivos, podemos determinar que la frecuencia de estos dos síndromes en nuestro medio es de 0,2 y 0,3 por 100.000 recién nacidos vivos pa-

Tabla I Manifestaciones clínicas y otras características de los recién nacidos con síndrome de Jarcho-Levin

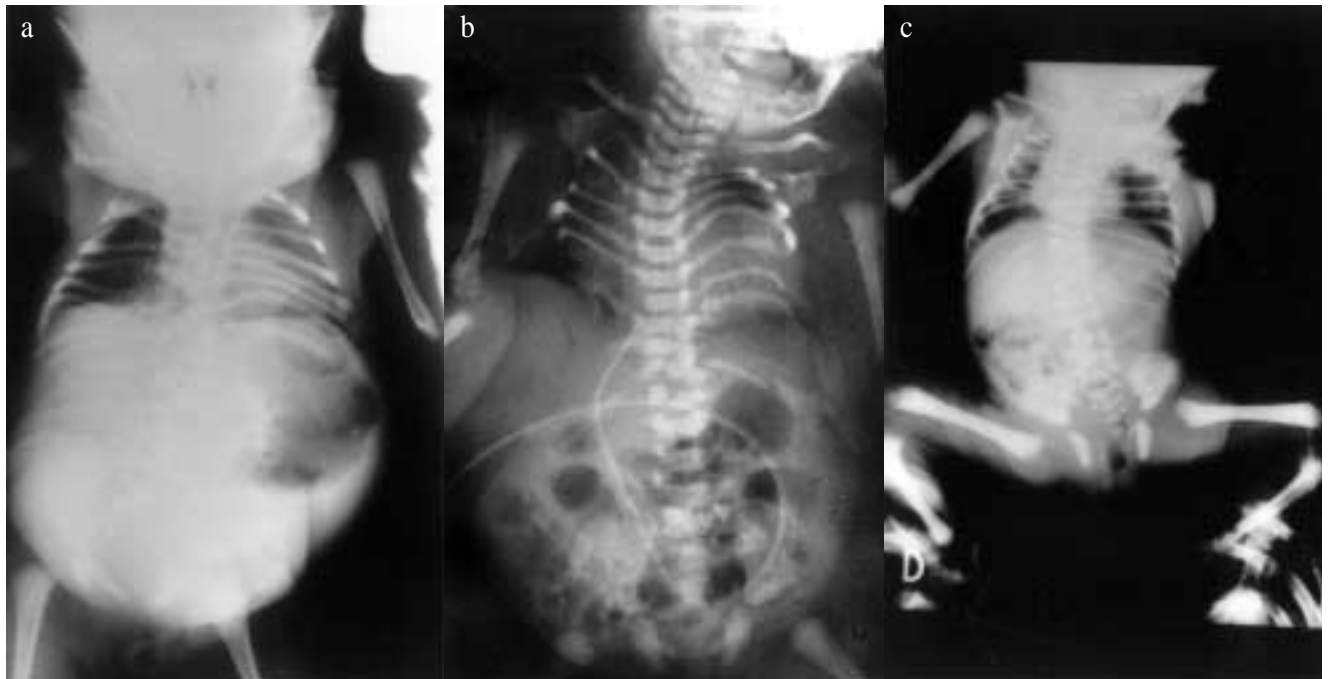
Tipo de defectos	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Hemivértebras	+	+	+
Ausencia de costillas	+	+	-
Fusión de costillas	+	-	+
Agenesia de sacro	+	-	-
Escoliosis	-	-	+
Luxación congénita de cadera	-	-	+
Hernia inguinal	-	-	+
Número de vasos en el cordón	?	3	3
Cariotipo	46,XX	46,XX	?
Sexo clínico	F	F	F
Peso en gramos	2.490	3.200	2.500
Edad gestacional en semanas	38	NE	36
Edad materna	22	34	32
Edad paterna	29	34	33
Nº de embarazos	2	8	2
Consanguinidad entre los pares	No	No	No

*F = femenino; NE = no especificado.*

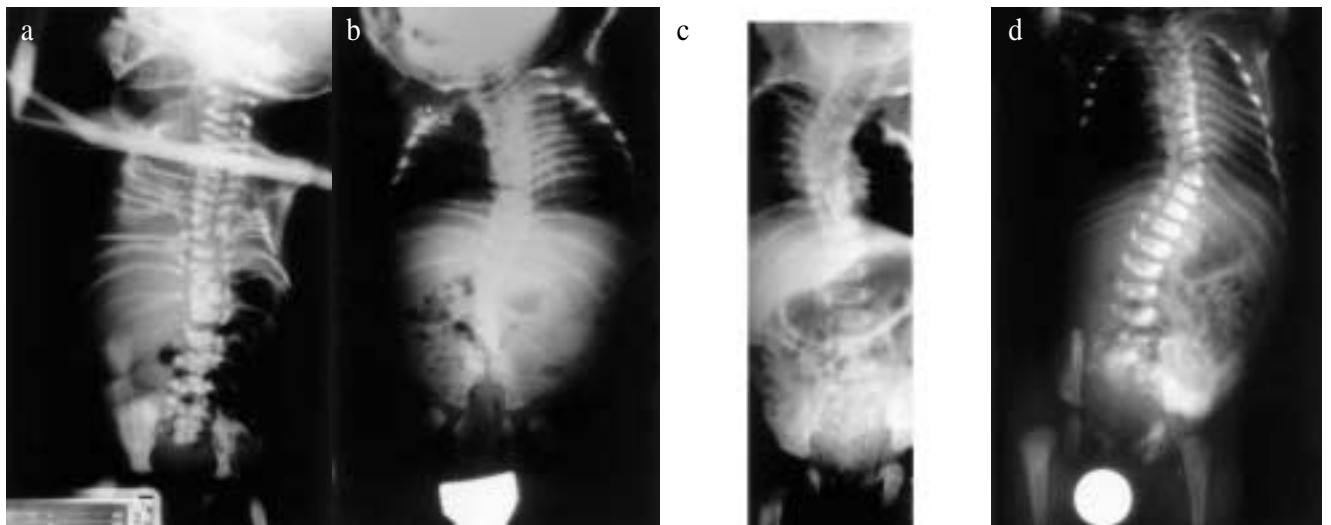
ra el síndrome de Jarcho-Levin y Casamassima respectivamente. Sin embargo, dado que no disponemos de estudio radiológico de todos los niños malformados, estas cifras de frecuencia deben ser consideradas como estimaciones mínimas. No obstante, dada la severidad de los defectos costovertebrales, las manifestaciones clínicas son suficientemente claras como para inducir el estudio radiológico. Por ello creemos que los valores observados de frecuencia deben ser muy próximos a los reales y su variación pequeña.

En la tabla I se presentan las características clínicas de los tres casos con síndrome de Jarcho-Levin. Como podemos observar, la única afectación se refiere al esqueleto axial. Las alteraciones costovertebrales son variadas, como podemos observar tanto en la tabla I como en la figura 1. En ninguno de los casos existía consanguinidad entre los padres, y los tres casos fueron el primer afectado en la familia.

En la tabla II mostramos las manifestaciones clínicas de los cuatro casos diagnosticados con síndrome de Casamassima. Podemos observar que junto a las manifestaciones costovertebrales se presentan defectos urogenitales y atresia de ano. En el caso 1, la presencia de hipoplasia de pulmón y de caja torácica son defectos secundarios a la existencia de agenesia renal bilateral y subsecuente oligohidramnios. En uno de los casos existían sólo dos vasos en el cordón umbilical, al igual que describieron Casamassima y cols.<sup>(8)</sup>. Es de destacar que las alteraciones del esqueleto axial observadas en el síndrome de Casamassima (Fig. 2) son similares a las observadas en el de Jarcho-Levin (Fig. 1). Todos los casos fueron el primero de la familia y no existía consanguinidad conocida entre los padres.



**Figura 1.** Anomalías costovertebrales observadas en los 3 casos de síndrome de Jarcho-Levin.



**Figura 2.** Defectos costovertebrales observados en los 4 casos de síndrome de Casamassima.

## Discusión

Aunque se ha llegado a considerar como síndrome de Jarcho-Levin a todos los casos en los que se produjeran defectos costovertebrales severos, con o sin la presencia de otras malformaciones congénitas<sup>(9-11)</sup>, consideramos que se debe restringir el nombre de síndrome de Jarcho-Levin a los casos con sólo defectos costovertebrales sin otras malformaciones asociadas, siguiendo la descripción del síndrome que hicieron Jarcho y Levin en 1938<sup>(1)</sup>. Sin embargo, muchos autores han considerado los defectos costovertebrales severos como síndrome de Jarcho-Levin,

al margen de que se presentaran aislados o asociados a otros defectos congénitos, lo que ha dado lugar a la formación de un grupo con una alta heterogeneidad clínico/etiología. Esto ha hecho que se utilizara el término «fenotipo de Jarcho-Levin» para hacer referencia exclusivamente a las manifestaciones costovertebrales en niños con patrones de defectos múltiples. Esa heterogeneidad está en consonancia con los resultados de nuestro trabajo anterior<sup>(14)</sup> en el que demostramos que los defectos severos del esqueleto axial, representan la reacción dismorfogénica del campo de desarrollo primario y, por tanto, constitu-

Tabla II Manifestaciones clínicas y otras características de los recién nacidos con síndrome de Casamassima

Tipo de defectos	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Hipoplasia de pulmón	+	-	-	-
Hemivértebras	+	+	+	+
Fusión de vértebras	-	+	-	+
Hipoplasia de caja torácica	+	-	-	-
Fusión de costillas	+	+	+	+
Costillas supernumerarias	-	-	-	+
Escoliosis	-	-	+	+
Agenesia de sacro	-	+	-	-
Angulación de la tibia	+	-	-	-
Pie talo/valgo	-	+	-	-
Contractura de miembros	-	+	-	-
Agenesia renal uni/bilateral	B	-	U	-
Displasia renal	-	-	-	+
Agenesia/hipoplasia de uretra	+	-	-	-
Genitales ambiguos	+	-	-	-
Criptorquidia	-	+	-	-
Imperforación de ano	+	+	-	+
Número de vasos en el cordón	2	3	?	3
Cariotipo	46,XX	?	?	46,XY
Sexo clínico	I	M	F	M
Peso en gramos	NE	2.400	3.410	2.600
Edad gestacional en semanas	35	39	41	41
Edad materna	38	27	18	29
Edad paterna	41	29	21	24
Nº de embarazos	4	1	2	1
Consanguinidad entre los padres	No	No	No	No

B = bilateral; U = unilateral; I = indeterminado; M = masculino; F = femenino; NE = no especificado.

yen un defecto de zona de desarrollo primaria. Esto implica que se producen durante la blastogénesis (cuatro primeras semanas del desarrollo embrionario) y que se van a observar como defectos aislados (síndrome de Jarcho-Levin), formando parte de otros síndromes (como el de Casamassima), como consecuencia de la exposición prenatal a teratógenos (como en los hijos de madres diabéticas), en alteraciones cromosómicas, y formando parte de cuadros polimalformativos y patrones clínicos más o menos delimitados, como mostramos en otro trabajo anterior<sup>(15)</sup>.

El síndrome de Casamassima es un cuadro polimalformativo en el que se presentan malformaciones severas del esqueleto axial (similares al síndrome de Jarcho-Levin) junto con defectos urogenitales, atresia de ano y arteria umbilical única. Hasta la fecha, este cuadro polimalformativo, que incluye el «fenotipo de Jarcho-Levin» (o el defecto de zona de desarrollo primaria del esqueleto axial), constituye una entidad clínica definida entre todos los patrones malformativos que presentan este defecto de la zona de desarrollo del esqueleto axial. De hecho, se considera que el síndrome de Casamassima es mendeliano y que

su herencia más probable, al igual que la del síndrome de Jarcho-Levin, es autosómica recesiva. La frecuencia de ambos síndromes es de similar magnitud y muy baja, siendo en nuestro medio del orden de 2 y 3 casos por millón de nacimientos, respectivamente.

En conclusión, es importante dejar claro que los defectos costovertebrales representan un defecto de zona de desarrollo y que, por tanto, se van a presentar en multitud de cuadros clínicos y etiológicos. Por consiguiente, no se puede diagnosticar como «síndrome de Jarcho-Levin» a cualquier niño en el que se observen defectos costovertebrales. Desde el punto de vista clínico, el síndrome de Jarcho-Levin está constituido exclusivamente por defectos severos costovertebrales, siendo diferente de otros cuadros clínicos en los que las alteraciones del esqueleto axial se presentan asociadas a otros defectos. Es importante esta distinción para el asesoramiento genético, ya que el síndrome de Jarcho-Levin es autosómico recesivo y cuando los defectos costovertebrales se presentan asociados a otras malformaciones en un cuadro polimalformativo, la causa es desconocida e igual su posible herencia. Entre los patrones malformativos con defectos costovertebrales es distinguible el síndrome de Casamassima, en el que las alteraciones costovertebrales son similares a las observadas en el síndrome de Jarcho-Levin. No obstante, en el síndrome de Casamassima se presentan anomalías urogenitales y atresia de ano, junto a los defectos costovertebrales. La severidad de los defectos asociados en el síndrome de Casamassima va a determinar su pronóstico que, consecuentemente, será peor que en el síndrome de Jarcho-Levin, aunque los dos síndromes muestran una alta morbilidad. Es importante delimitar entidades clínicas, porque, entre otros aspectos, facilitará los estudios de genética molecular.

## Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado, en parte, con una ayuda de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo, y en parte con una ayuda de la Fundación 1.000.

## Bibliografía

- Jarcho S, Levin PM. Hereditary malformation of the vertebral bodies. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1938; **62**:216-226.
- Castroviejo IP, Rodríguez-Costa TR, Castillo F. Spondylothoracic dysplasia in three sisters. *Dev Med Child Neurol* 1973; **15**:348-354.
- Devos EA, Leroy JG, Braeckman JJ, Vanden Bulcke LJ, Langer LO. Spondylocostal dysostosis and urinary tract anomaly: Definition and review of an entity. *Eur J Pediatr* 1978; **128**:7-15.
- Solomon L, Jiménez RB, Reiner L. Spondylothoracic dysostosis. *Arch Pathol Lab Med* 1978; **102**:201-205.
- Lorenz P, Rupprecht E. Spondylocostal dysostosis: Dominant type. *Am J Med Genet* 1990; **35**:219-221.
- Cassidy SB, Herson V, Tibbets J. Natural history of Jarcho-Levin syndrome. *Proceedings of the Greenwood Genetic Center* 1984; **3**:90-91.
- Pérez-Comas C, García-Castro JM. Occipito-facial-cervico-thoracic-abdomino-digital dysplasia; Jarcho-Levin syndrome of vertebral anomalies. *J Pediatr* 1974; **85**:388-391.
- Casamassima AC, Morton CC, Nance WE, Kodroff M, Caldwell R,

- Kelly T, Wolf B. Spondylocostal dysostosis associated with anal and urogenital anomalies in a Mennonite sibship. *Am J Med Genet* 1981; **8**:117-127.
- 9 Aymé S, Preus M. Spondylocostal/Spondylothoracic dysostosis: The clinical basis for prognosticating and genetic counseling. *Am J Med Genet* 1986; **24**:599-606.
- 10 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**:310-319.
- 11 Karnes P, Day D, Berry SA, Piermont MEM. Jarcho-Levin syndrome: Four new cases and classification of subtypes. *Am J Med Genet* 1991; **40**:264-270.
- 12 Martínez-Frías ML. Primary midline development field. I. Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 1995; **56**:374-381.
- 13 Martínez-Frías ML, Frías JL, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M, Bermejo E, Cereijo A, Gayá F. Value of clinical analysis in epidemiological research: The Spanish registry experience. *Am J Med Genet* 1991; **41**:192-195.
- 14 Martínez-Frías ML, Urioste M. Segmentation anomalies of the vertebrae and ribs: A developmental field defect: Epidemiologic evidence. *Am J Med Genet* 1994; **49**:36-44.
- 15 Martínez-Frías ML, Bermejo E, Paisán L, Martín M, Egüés J, López JA, Martínez S, Orbea C, Cucalón F, Gairi JM, Urioste M, De la Cruz MA. Severe spondylocostal dysostosis associated with other congenital anomalies: A clinical/epidemiologic analysis and description of ten cases from the Spanish Registry. *Am J Med Genet* 1994; **51**:203-212.