



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN  
ESPECIALIDAD EN:  
GENÉTICA MÉDICA

## ESTUDIO CLÍNICO DE PACIENTES CON DISOSTOSIS ESPONDILOCOSTAL

### TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

## GENÉTICA MÉDICA

### PRESENTA:

CECILIA ELENA URQUIJO TORRES

ASESOR DR. ANTONIO MIRANDA  
DUARTE

PROFESOR TITULAR

DRA. MARGARITA VALDÉS FLORES



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL**

DIRECTORA DE ENSEÑANZA

---

**DRA. XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ**

SUBDIRECTORA DE POSTGRADO

Y EDUCACIÓN CONTÍNUA

---

**DR. ALBERTO UGALDE REYES RETANA**

JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

---

**DRA. MARGARITA VALDÉS FLORES**

PROFESOR TITULAR

---

**DR. ANTONIO MIRANDA DUARTE**

ASESOR CLÍNICO

---

**DR. ANTONIO MIRANDA DUARTE**

ASESOR METODOLÓGICO

*Dedicado a mi madre*

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mi familia, pareja y amigos por su apoyo incondicional e infinita paciencia.

A mis profesores y compañeros por sus múltiples enseñanzas. En especial al Dr. Antonio Miranda Duarte, porque sin su ayuda no podría haber sido posible realizar esta tesis.

## Índice

• Resumen.....	VII
• I. Introducción.....	1
• 1.1 Embriología.....	7
• 1.2 Genética.....	9
• 1.3 Vía de Señalización Notch.....	10
• II Justificación .....	13
• III Definición del Problema Científico.....	13
• IV Objetivo.....	14
• V Material y Métodos.....	14
• 5.1 Tipo de Diseño.....	14
• 5.2 Periodo y Lugar de Investigación.....	14
• 5.3 Universo y Muestra.....	14
• 5.4 Criterios de Inclusión.....	15
• 5.5 Criterios de Exclusión.....	15
• VI Procedimiento.....	15
• 6.1 Análisis Clínico.....	15
• VII Resultados.....	17
• VIII Discusión.....	29
• IX Conclusiones.....	32
• X Bibliografía.....	34
• XI Índice de Figuras.....	40
• XII Anexos.....	41

## **Resumen**

Las Disostosis Espondilocostales son un grupo de enfermedades de origen genético que se caracterizan por malformaciones vertebrales y costales con distintos patrones de herencia. Hasta el momento se ha reconocido la alteración de cuatro genes con herencia autosómica recesiva: Delta like 3 (*DLL3*), Mesoderm posterior 3 homolog ; Lunatic Fringe (*LFGN*) y Hairy and enhancer of split 7(*HES7*), que forman parte de la vía Notch y participan en la formación del esqueleto axial durante el periodo embrionario.

## **Objetivo**

Describir las características clínicas que presentan los pacientes con malformaciones costo-vertebrales, (compatibles con el diagnóstico de Disostosis Espondilocostal), del Departamento de Genética Médica del Instituto Nacional de Rehabilitación.

## **Materiales y Métodos**

En este trabajo se estudiaron 15 pacientes, 3 de sexo masculino y 12 de sexo femenino, que incluyeron dos casos familiares, se realizó una descripción clínica de las malformaciones vertebrales y costales de cada uno de los pacientes.

## **Resultados**

Se corroboraron los datos clínicos y radiológicos reportados en la literatura médica.

## **Conclusión**

La variabilidad clínica de los pacientes con diagnóstico de Disostosis Espondilocostal, la falta de un patrón característico distingua las disostosis hereditarias de las esporádicas y la falta de consenso para el diagnóstico, hacen difícil el asesoramiento genético de este grupo de padecimientos. Por lo que es posible que se requiera de un estudio molecular posterior de estos pacientes.

## I Introducción

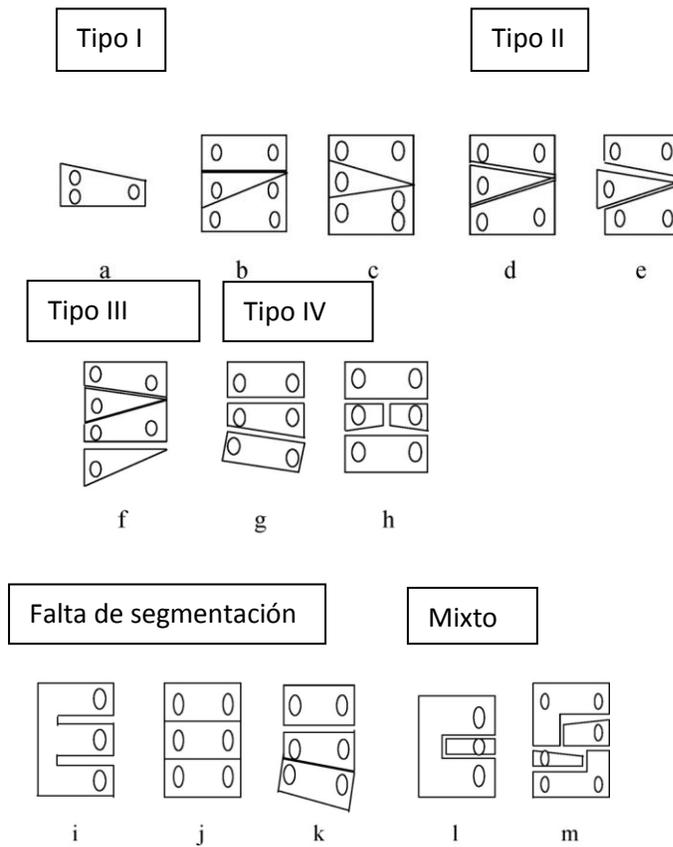
Disostosis espondilocostal es el término utilizado por la International Nomenclature of Constitutional Bone Diseases para definir la condición caracterizada por malformaciones de la columna cervico – torácica a la que se suman malformaciones costales, apariencia craneo facial sin alteraciones y sin compromiso neurológico.<sup>1</sup> Se han utilizado diversos términos lo largo del tiempo para referirse a la misma condición, entre las que se encuentran: “Síndrome de Jarcho-Levin”, “displasia espónidotorácica”, “disostosis espondilotorácica” y “displasia costovertebral”.<sup>2</sup>

Se presentan alteraciones vertebrales del tipo de hemivértabras, vértebras en mariposa, defectos de segmentación y espina bífida, que pueden presentarse a lo largo de toda la columna vertebral y condicionan una escoliosis importante. Los cambios costales incluyen: ausencia de una o más costillas, fusión costal anterior o posterior y costillas bífidas.<sup>3</sup>

Se asocia con talla baja a expensas de un tórax corto. Los problemas respiratorios son comunes, y el pronóstico varía considerablemente, dependiendo primordialmente del estatus pulmonar del paciente afectado. Algunos pacientes pierden la vida en la infancia temprana secundario a severas manifestaciones respiratorias y algunos otros sobreviven hasta la edad adulta sin ninguna complicación pulmonar.<sup>4</sup>

Una de las formas más severas de Disostosis Espondilocostal fue descrita por primera vez en 1938 por Jarcho y Levin. Describieron dos pacientes con fusión costal posterior bilateral con un patrón en “abanico” y con severa restricción pulmonar.<sup>5</sup> En 1978, Solomon *et al.*, clasificaron los casos del Síndrome de Jarcho-Levin en dos tipos: Disostosis espondicostal; para los que presentaban malformaciones vertebrales, y Disotosis espondilotorácica; los que presentaban fusión costal posterior en patrón de abanico sin más malformaciones costales.<sup>6</sup> Sin embargo, este término se sigue aplicando indistintamente para referirse a cualquier tipo disostosis espondilocostal.<sup>7,8,9,10</sup>

## Tipos de malformaciones vertebrales



**Figura A.** Clasificación de Aburakawa de malformaciones vertebrales. Doble pedículo **(a)**. Semisegmentado **(b)**. Incarcerado **(c)**. No encarcerado hoja lateral (-) **(d)**. No encarcerado hoja lateral (+) **(e)**. Múltiple **(f)**. Cuña **(g)**. Mariposa **(h)**. En barra unilateral **(i)**. Bloque completo **(j)**. Cuña + disco estrecho **(k)**. Barra unilateral + hemivértebra **(l)**. Inclasificable **(m)**. Hemivértebra **(b-f)**.

Se han reportado casos con herencia autosómica recesiva<sup>11,12</sup>, autosómica dominante<sup>13,14,15</sup> y esporádicos<sup>16</sup>; entre los cuales se ha observado severidad variable. También se han reportado casos de gemelos monocigóticos en los que sólo uno de ellos se encuentra afectado.<sup>17</sup>

Debido a la multiplicidad de nombres con las que se han reportado estas malformaciones y a la diversidad de su presentación, se han realizado varios esfuerzos por diferenciarlos con base en sus características clínicas o radiológicas.

Kozlowski [1981], define 3 tipos con respecto a las características radiológicas: El tipo severo con cambios vertebrales generalizados que afectan toda o casi toda la columna; el tipo moderado que afecta de forma importante la mitad de la columna con mayor frecuencia a nivel torácico; y el tipo leve localizado en una sola vértebra y costilla.<sup>18</sup>

Aymé y Preus [1986] realizaron una revisión de la literatura en la que se incluyeron 42 pacientes e intentaron realizar una clasificación de acuerdo a las características clínicas sin tomar en cuenta el tipo de malformaciones vertebrales ni costales ni su localización. , logrando diferenciar 3 grupos importantes; el primero incluía una forma severa de Disostosis Espondilocostal con problemas respiratorios importantes y una caja torácica severamente deformada. El segundo grupo, incluía pacientes con una forma menos severa y con herencia tanto autosómica dominante como recesiva. El tercer grupo fueron pacientes con diagnóstico de Síndrome de COstoVERtebral Segmentation DEfect with Mesomelia (COVESDEM), actualmente denominado Síndrome de Robinow, en el que además de las alteraciones vertebrales se presenta acortamiento importante de extremidades superiores, malformaciones genitales, facies característica en la primera infancia descrita como “facies fetal” y que se debe a mutaciones homocigotas del gen *ROR2* localizado en 9q22.<sup>19,20</sup>

Mortier *et al* [1996] dividen las condiciones caracterizadas por múltiples malformaciones vertebrales y costales en 3 subtipos: Síndrome de Jarcho-Levin, Disostosis Espondilotorácica y Disostosis Espondilocostal. El Síndrome de Jarcho-Levin fue definido como la forma letal de herencia autosómico recesiva caracterizada por tórax en forma de cangrejo o abanico, mientras que la Disostosis Espondilotorácica y Espondilocostal se caracterizaban por presentar múltiples malformaciones vertebrales y costales pero sin el característico patrón en abanico, ambas presentaban hallazgos radiológicos similares y los casos esporádicos presentaban otras anomalías asociadas.<sup>21</sup> **(Tabla 1.)**

**Tabla 1. Clasificación de Defectos de Segmentación Vertebral según Mortier *et al* [1996]<sup>49</sup>**

Nomenclatura	Definición
Síndrome de Jarcho-Levin	Autosómica Recesiva, tórax con patrón en abanico, letal.
Disostosis Espondilocostal	Autosómico Recesiva, expresividad variable entre familia, severa/letal, asociado a anomalías poco comunes.
Disostosis Espondilocostal	Autosómico dominante, Benigna.
Grupo heterogéneo	Esporádico, asociado a anomalías comunes.

Otra forma de disostosis espondilocostal es el Síndrome de Casamassima- Morton- Nance, que se presupone es una entidad diferente a la disostosis espondilocostal. Se caracteriza por alteraciones costovertebrales similares a las ya descritas aunadas a malformaciones urogenitales y que puede presentar tanto herencia autosómico recesiva como dominante o ser esporádica; sin embargo, hasta el momento no se ha podido demostrar que exista un gen o genes específicos para esta entidad, por lo que algunos suponen que se trate simplemente de un espectro de la Disostosis Espondilocostal.<sup>22</sup>

Takikawa *et al.*[2006] definieron a la Disostosis Espondilocostal como un desorden espinal consistente en dos o más malformaciones vertebrales, asociadas a anomalías costales como fusiones y/o ausencias sin patrón en abanico. En su estudio incluyeron 39 individuos, todos los individuos estudiados presentaban más de cuatro anomalías vertebrales a nivel torácico y sólo dos tenían historia familiar positiva. Concluyeron que los defectos de segmentación unilateral provocan una escoliosis severa que afecta de manera importante la estatura, que esto es visible únicamente durante la adolescencia y que no es posible clasificar la Disostosis Espondilocostal por el número de alteraciones, ya que todos presentan malformaciones similares.<sup>23</sup> **(Tabla 2.)**

**Tabla 2. Clasificación/Definición de Defectos de Segmentación Vertebral Según Takikawa *et al* [2006]<sup>46</sup>**

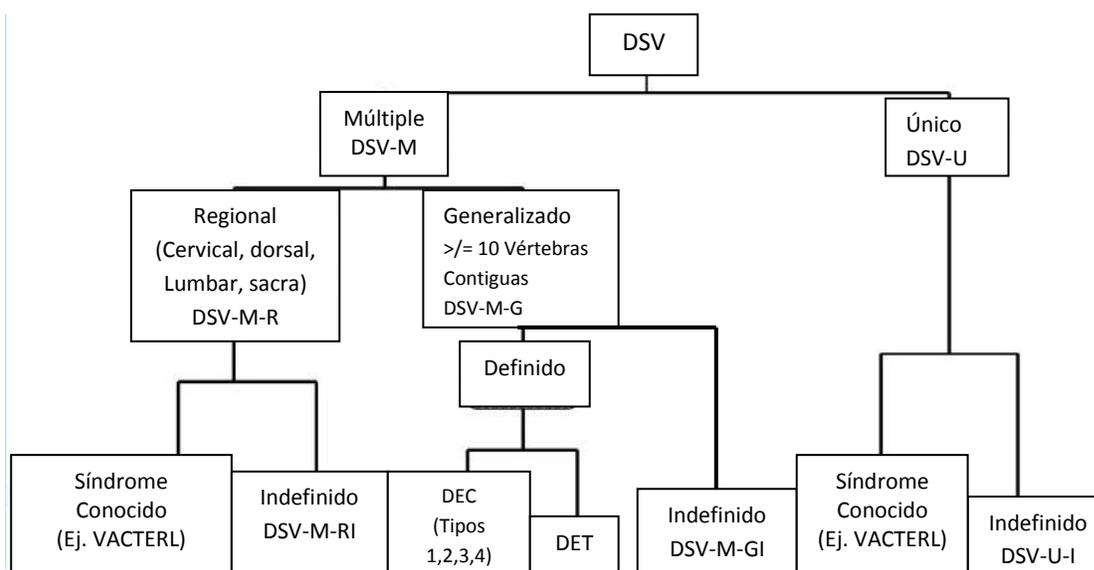
Nomenclatura	Definición
Síndrome de Jarcho-Levin	Tórax en cangrejo, simétrico.
Disostosis Espondilocostal	≥2 anomalías vertebrales asociados con anomalías costales (Fusión y/o ausencia)

Cornier *et al.* [2004], reportan 27 casos nuevos de Disostosis Espondilocostal, todos puertorriqueños en los que sólo incluyen pacientes con patrón costal en abanico y herencia autosómica recesiva. Presentaron una alta tasa de mortalidad hasta los 6 meses de edad que alcanzó hasta el 44%; posterior a estos 6 meses, la tasa de mortalidad disminuyó hasta una sobrevivida casi sin complicaciones. En ninguno de estos individuos se encontraron alteraciones en el gen *DLL3*.<sup>24</sup>

1991 Giacoia y Say sugieren una asociación entre la Disostosis Espondilocostal y la presentación de defectos del tubo neural.<sup>25</sup> Existen además otras malformaciones que pueden estar presentes como: malformaciones anales y urogenitales, anomalías cardíacas<sup>26</sup>, malformaciones en extremidades, secuencia plagicefalia – tortícolis, arteria umbilical única, hernias inguinales en varones, sin síntomas neurológicos ni retraso mental.<sup>27</sup>

Las malformaciones costovertebrales se han asociado a la exposición a diversos teratógenos, sin embargo el único que se ha demostrado que causa alteraciones similares a las presentes en la disostosis espondilocostal es la Diabetes mellitus presente durante las semanas 4-6 de gestación, que es el momento en donde falla el mecanismo de segmentación del mesodermo pre-axial, provocando la malformaciones costovertebrales, aunado a estas malformaciones, se presentan frecuentemente malformaciones más importantes dentro del mismo esqueleto axial (como regresión caudal) y en otras regiones; por lo que pueden ser fácilmente distinguibles de la disostosis espondilocostal.<sup>28</sup>

Offiah *et al* junto con el Consorcio Internacional de Defectos Vertebrales y Escoliosis, (International Consortium for Vertebral Anomalies and Scoliosis) [2010], proponen un sistema de clasificación radiológica de los defectos de segmentación vertebral, basada en los hallazgos radiológicos<sup>49</sup>. **(Figura B)**



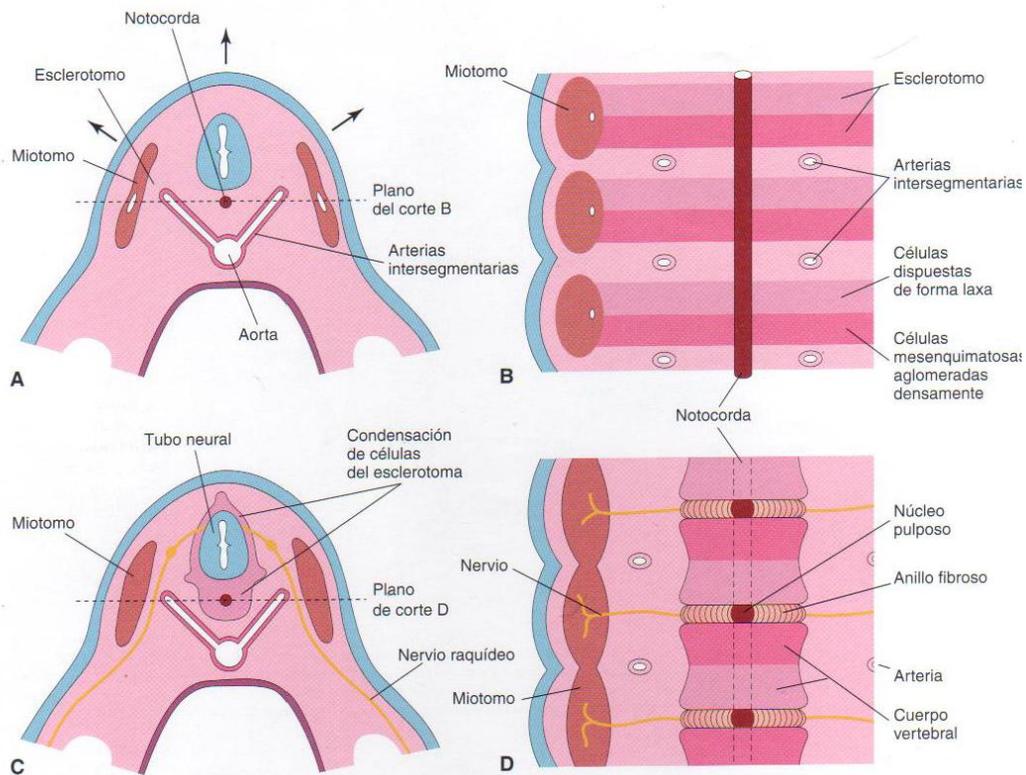
**Figura B.<sup>49</sup> Algoritmo de clasificación clínica propuesto por The International Consortium for Vertebral Anomalies and Scoliosis (ICVAS),** DSV: defectos de segmentación vertebral, M: múltiples, U: único, R: regional, G: Generalizado, I: Indefinido, DEC: Disostosis espondilocostal, DET: Disostosis espondilotorácica.

## 1.1 Embriología

La columna vertebral se forma durante un proceso llamado somitogénesis, el cual es un proceso de patrón de formación fundamental que subdivide el mesodermo paraxial a lo largo del eje corporal anteroposterior en una serie de unidades llamadas somitas. En la mayoría de los vertebrados, las somitas son esferas de células epiteliales que se generan durante la gastrulación y tienen un eje de elongación en una estricta secuencia anteroposterior en el extremo craneal de la porción no segmentada del mesodermo paraxial. Las somitas se subdividen en mitad craneal y mitad caudal que difieren en el patrón de expresión génica y propiedades funcionales. Cada vértebra se forma combinando la región caudal de una somita con la región craneal (rostral) de la siguiente somita.<sup>29</sup> Esta compartimentalización es esencial para la migración de las células de la cresta neural a través de la mitad craneal de las somitas. Por lo tanto, si la identidad anteroposterior de las células en las somitas no está correctamente definida, dará como resultado una vértebra anormal.<sup>30</sup>

Esta formación tiene lugar entre la segunda y cuarta semanas de gestación. La pared antero medial de la somita se denomina esclerotomo. Las somitas son del mismo tamaño y se encuentran regularmente espaciadas, esta cuidadosa organización es esencial para el patrón vertebral adecuado. Estas mismas somitas forman los músculos que conectarán los segmentos vertebrales y las costillas. Las células que forman el esclerotomo se esparcen de la periferia al centro para formar una capa no segmentada de células pericondrales que eventualmente formará el cuerpo vertebral. En la notocorda aparecen zonas laxas y densas alternantes (las células de la zona superior formarán el centro de la vértebra y las células de la zona inferior formarán el disco intervertebral). Muchos otros órganos se forman durante esta etapa del desarrollo; incluyendo corazón, riñón, cerebro, extremidades, entre otros órganos. Durante la fase de segmentación ocurren rearrreglos celulares complejos del citoesqueleto y cambios bioquímicos. Los defectos vertebrales congénitos resultan de una disrupción durante la somitogénesis, lo cual ha sido demostrado en modelos animales. Se han sugerido múltiples teorías para explicar las

anomalías vertebrales congénitas, por ejemplo: falla en la osificación, metaplasia ósea, metaplasia del anillo fibroso, o notocorda persistente.<sup>31</sup>



**Figura C.** **A.** Corte transversal de un embrión de 4 semanas. Las flechas indican el crecimiento dorsal del tubo neural y el movimiento dorsolateral simultáneo del remanente de la somita, que deja detrás una hilera de células del esclerotomo. **B.** Diagrama de un corte frontal de este embrión, que muestra que la condensación de células del esclerotomo situadas alrededor de la notocorda está formada por un área craneal de células dispuestas de manera laxa y un área caudal de células que se aglomeran densamente. **C.** Corte transversal de un embrión de 5 semanas que representa la condensación de células del esclerotomo alrededor de la notocorda y tubo neural, la cual forma una vértebra mesenquimatosas. **D.** Diagrama de un corte frontal que ilustra la formación del cuerpo vertebral a partir de las mitades craneal y caudal de dos masas de esclerotomo sucesivas. La notocorda degenera, salvo la región del disco intervertebral en el cual se forma el núcleo pulposos.

## 1.2 Genética

En 1997, Dowton *et al*, reportan el caso de una niña con alteraciones costovertebrales, agenesia renal y aplasia fibular con retraso del desarrollo y cariotipo 46,XX,del(18)(q22.2) además de características propias del síndrome 18q- (en el que no se presentan malformaciones costovertebrales).<sup>32</sup>

En 1991, Turnpenny *et al*; reportaron una familia Árabe-Israelí con consanguinidad importante en la cual existían varios miembros afectados con alteraciones costovertebrales con aparente herencia autosómica recesiva.<sup>33</sup> Posteriormente, en 1999, el mismo equipo realizó un tamizaje inicial de todo el genoma (GWAs) encontrando la probable región candidata entre D19S425 y D19S412 confirmándolo mediante análisis de ligamiento en una familia paquistaní, de Rawalpindi, (descendientes de mongoles, sin conexión o migración con los árabes del Medio Este). Los hallazgos indican que el locus 19q13.2-q13.3 del gen *DLL3* es el mismo afectado de manera homocigota en individuos con Disostosis Espondilocostal con herencia autosómica recesiva. El gen es ortólogo del *Dll3* afectado de forma homocigota en ratones pudgy que presentan las mismas alteraciones costo-vertebrales.<sup>27</sup>

Bonafé *et al*, [2004] reportan 3 haplotipos de *DLL3* como causantes de Disostosis Espondilocostal en una población suiza.<sup>34</sup> Turnpenny *et al*. [2004] reportan que en una familia con 2 generaciones afectadas, con probable herencia autosómica dominante, se trata más bien de una pseudo-dominancia, ya que la madre resultó ser portadora de un alelo mutado de *DLL3*, el padre era homocigoto para otra mutación y los hijos afectados eran heterocigotos compuestos.<sup>35</sup>

Whittock *et al*. [2004] demostraron la heterogeneidad en esta alteración al reportar una familia con fenotipo similar a las familias con mutación en *DLL3*, con un patrón de herencia autosómico recesivo pero con mutación en el gen *MESP2*; el cual es un factor de transcripción *helix-loop-helix*.<sup>36</sup> Cornier *et al*. [2008] reportaron mutaciones en este gen en

familias de origen puertorriqueño.<sup>37</sup> Sparrow, por su parte [2006], también reportó mutaciones en el gen *LFNG*, importante en la vía de señalización del notocordio en una familia con características similares.<sup>38</sup>

Coman *et al.* [2008], reportan a una familia con 2 miembros afectados, herencia autosómico recesiva, en la que no se presentaron alteraciones en *DLL3*, *MESP2*, *LFNG*; por lo que se sospecha de un cuarto gen implicado en Disostosis Espondilocostal.<sup>39</sup>

Sparrow *et al.* [2008] reportan una familia con Disostosis espondilocostal y herencia autosómica recesiva con mutación en *HES7*<sup>40</sup>, posteriormente, el mismo grupo reportó una familia con características similares y dos mutaciones diferentes en este mismo gen.<sup>41</sup>

Zoran *et al.*[2010] reportan una familia de Macedonia, con cuatro miembros afectados y herencia autosómico dominante, ninguno de los cuatro genes implicados en la disostosis espondilocostal recesiva resultó afectado cuando se realizó el análisis. Hasta el momento no se ha encontrado un gen o genes responsables de la disostosis espondilocostal autosómico dominante.<sup>42</sup>

Por el gen alterado, la Disostosis Espondilocostal se puede dividir de la siguiente forma: <sup>41</sup>

Delta like 3 (Drosophila)(*DLL3*) (SCDO1: MIM 277300)

Mesoderm posterior 3 homolog (Mouse) (*MESP2*) (SCDO2: MIM 608681)

Lunatic Fringe (*LFNG*)(SCDO3: MIM609813)

Hairy and enhancer of split 7 (Drosophila) (*HES7*)(SCDO4)

Todos los genes cuales participan en la vía Notch. No existe un fenotipo o patrón de malformación costovertebral que las diferencie.

### 1.3 Vía de señalización Notch

La vía de señalización Notch es central para la formación de los somitas, es un mecanismo evolutivamente conservado utilizado por los metazoos para controlar las fases de especificación celular a través de interacciones locales entre células. Cuando los ligandos y

los receptores se encuentran asociados en la membrana se dispara una cascada de señalización para la interacción directa con las células adyacentes. En general, los receptores Notch se encuentran ampliamente distribuidos en la población celular, mientras que los ligandos se encuentran restringidos a un grupo de células.

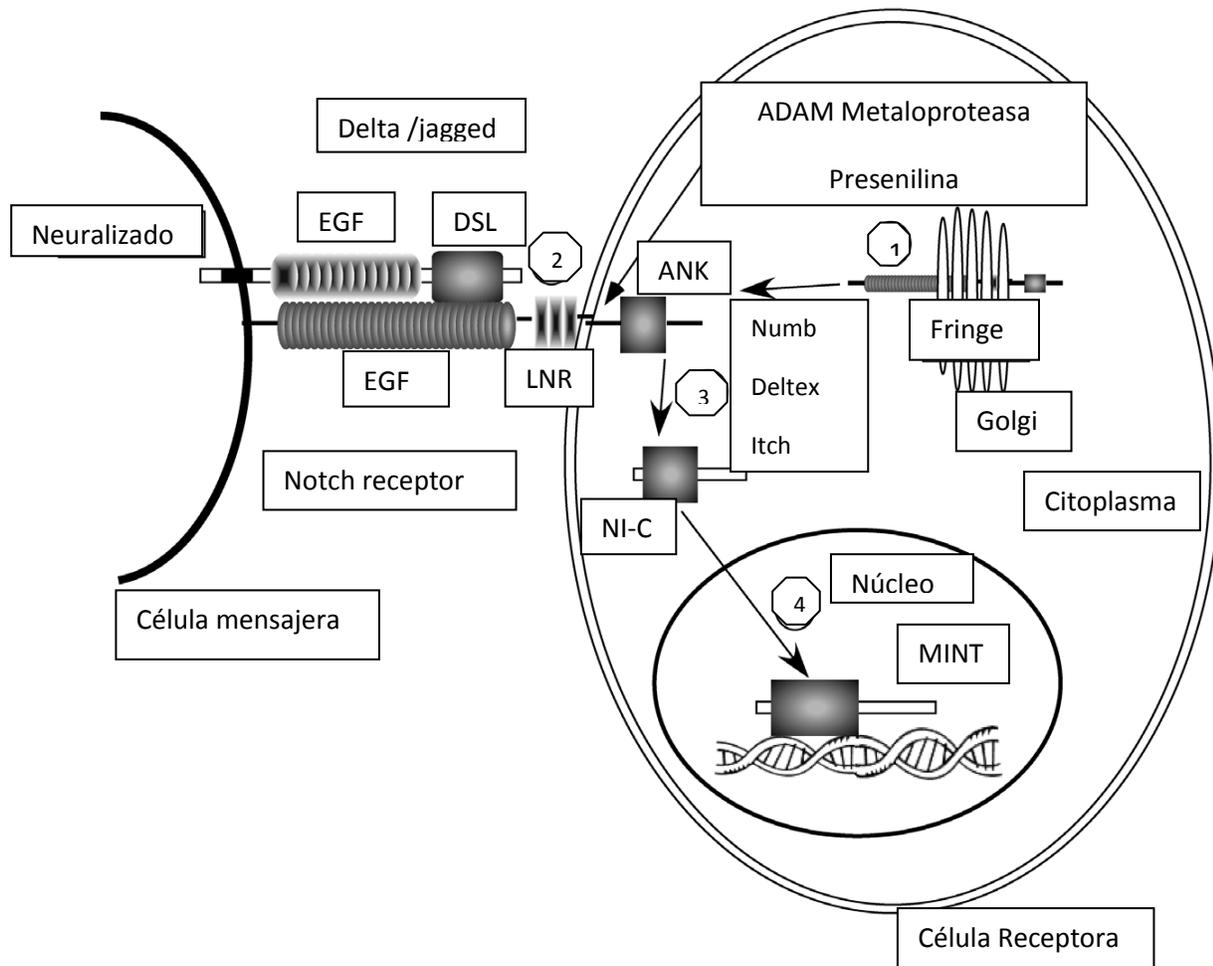
Los mamíferos, tienen cuatro genes que codifican para receptores Notch (N1-N4). Cada uno codifica para un único polipéptido transmembrana que es cortado y transportado a la superficie celular como un heterodímero. Los dominios extracelulares contienen varios repetidos en tándem parecidos a factores de crecimiento epidermoide (EGF-like), que se unen a sus ligandos. Los ligandos Notch se dividen en dos grupos estructuralmente relacionados. Los ligandos Delta-like (Dll 1-3 y -4) y los ligandos Serrate-like, (Jagged 1-2). Ambos tipos de ligandos son proteínas transmembrana con un grupo de repetidos en tándem EGF-like en su dominio extracelular, y un dominio único de unión para Delta, Serrate y Lag-2 (DSL)-binding, en el dominio amino terminal necesario para la interacción entre receptores.<sup>43</sup>

Una vez que se unen los miembros de la familia Delta y Jagged a las proteínas transmembrana al receptor Notch, éste último es cortado y el dominio intracelular (NICD) es liberado. NICD se transloca al núcleo, en donde se asocia con CBF-1, Suppressor of Hairless, y Lag-2 (CLS), y proteínas Mastermind-like (MAML). Este complejo activa la transcripción de los genes de Notch como *Hairy Enhancer of Split (Hes)* y *Hes-related with YRPF motivo (Hey)*.<sup>44</sup>

La formación de las somitas está controlada por un “reloj de segmentación”, una oscilación molecular intrínseca basada en la activación periódica de genes involucrados.<sup>45</sup> La vía Notch es crítica para la regulación de la diferenciación de las células madre mesenquimales. Las anomalías de su expresión en el tejido esquelético indican su papel como inhibidor del desarrollo esquelético y la formación ósea postnatal. Su sobre

expresión inhibe la formación de hueso endocondral y la diferenciación osteoblástica, causando osteopenia severa.

Los ratones mutados para los genes *N1*, *Dll-1*, *Dll-3*<sup>46</sup>, *CSL*, y *Lunatic Fringe* exhiben defectos severos resultantes de la ausencia de de formación de somitas o malformaciones del esqueleto axial.<sup>47</sup> En humanos el mal funcionamiento de la vía Notch se ha demostrado en diversas entidades como por ejemplo el síndrome de Alagille, disostosis espondilocostal.



**Fig. D** La vía Notch se encuentra altamente regulada a varios niveles durante su activación.(1) Una vez expresado en la superficie celular Notch, puede interactuar con los ligandos de Notch como Delta o Serrate/Jagged (2) Una vez que se da la unión del ligando, Notch es anclado por la metaloproteína ADAM y presenilina / secretasa para liberar el dominio intracelular de Notch N-IC. N-IC puede ser ubiquitinizado por Numb/Itch para regular su abundancia y localización intracelular. (3) N-IC inicia sus efectos río abajo por la migración al núcleo y unión a elementos RTGGGAA. (4) La actividad nuclear de N-IC, puede ser inhibido por MINT. EGF; DSL: Delta/ Serrate/Lag-2; LNR: Cysteine rich Lin-1/Notch repeats; ANK: Ankyrin/CDC10.

## **II Justificación**

La Disostosis Espondilocostal son un grupo de enfermedades que se caracterizan por malformaciones costo-vertebrales cuyo pronóstico depende de su estatus pulmonar. Recientemente se ha comprobado que el grupo de enfermedades conocidas como Disostosis Espondilocostal se deben a la alteración de un grupo de genes que participan en la vía de señalización Notch.

Debido a su aparente baja frecuencia, en México se han realizado pocos estudios al respecto, encontrando indexado únicamente el reporte de 3 casos de Síndrome de Jarcho-Levin del Hospital General de México.<sup>48</sup> En el departamento de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación, por ser centro de referencia, se reciben varios pacientes al año con malformaciones vertebrales, algunos de los cuales además presentan malformaciones costales concordando con el diagnóstico clínico de Disostosis Espondilocostal.

Este trabajo va encaminado a explorar las características clínicas incluyendo las esqueléticas, las extra esqueléticas y los antecedentes que presenta un grupo de pacientes con alteraciones vertebrales y costales en el departamento de Genética Médica del Instituto Nacional de Rehabilitación, lo cual daría pie a estudiar posteriormente las alteraciones genéticas asociadas a Disostosis Espondilocostal y proporcionar un asesoramiento genético más certero.

## **III Definición del Problema Científico**

La Disostosis Espondilocostal es una entidad de la cual se han realizado pocos reportes en México. En el Departamento de Genética Médica del Instituto Nacional de Rehabilitación, existe un grupo de individuos con malformaciones costo-vertebrales y diagnóstico de Escoliosis Congénita, que además parecen contar con características propias de dicha entidad.

#### **IV Objetivo**

Describir las características clínicas que presentan los pacientes con malformaciones costo-vertebrales, (compatibles con el diagnóstico de Disostosis Espondilocostal), del Departamento de Genética Médica del Instituto Nacional de Rehabilitación.

#### **V Material y Métodos**

##### **Diseño Metodológico**

##### **5.1 Tipo de diseño**

Investigación clínica, observacional, descriptivo, transversal.

##### **5.2 Periodo y lugar en donde se desarrolla la investigación**

Registros del Departamento de Genética Médica. Instituto Nacional de Rehabilitación de 1999 a Enero 2013.

##### **5.3 Universo y Muestra**

Pacientes con malformaciones vertebrales y costales del departamento de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación.

#### **5.4 Criterios de inclusión**

1. Pacientes de cualquier sexo y edad que presenten alteraciones vertebrales y costales que no cuenten aún con diagnóstico de Disostosis Espondilocostal.
2. Pacientes que cuenten con diagnóstico clínico de Disostosis Espondilocostal.

#### **5.5 Criterios de exclusión**

1. Pacientes que presenten alteraciones vertebrales y no presenten alteraciones costales.
2. Pacientes que no cuenten con un archivo radiológico.
3. Pacientes que no cuenten con una historia clínica realizada en el departamento de Genética Médica del Instituto Nacional de Rehabilitación.

### **VI Procedimiento**

#### **6.1 Análisis clínico**

Se captaron pacientes con malformaciones vertebrales y costales en la clínica de malformaciones de columna del área de Genética Médica del Instituto Nacional de Rehabilitación, así como en el archivo de expedientes del servicio de Genética.

Se revisó el historial clínico de cada paciente, con énfasis en historia familiar previa de alteraciones similares, antecedente de exposición a teratógenos que pudieran explicar el origen de malformaciones vertebrales y costales.

Se incluyeron únicamente los pacientes que contaban con archivo radiológico que nos permitiera apreciar las malformaciones vertebrales y costales ya fueran radiografías de columna, TAC de columna con reconstrucciones tridimensionales o ambas.

Se excluyeron pacientes que no contaban con archivo radiológico ni expediente completo del Departamento de Genética Médica.

## VII Resultados

En el estudio clínico se incluyeron 15 pacientes (Anexo 1), de los cuales 3 fueron del sexo masculino (20%) y 12 del sexo femenino (80%), con edades que comprenden desde los 2 hasta los 18 años, tomando en cuenta la última visita registrada al servicio de Genética Médica. Se encontraron dos casos familiares con probable herencia autosómica recesiva.

Según el lugar de origen 7 fueron del Estado de México, 5 del Distrito Federal, 2 de Chiapas y 1 del estado de Veracruz.

Los pacientes 3 y 4 son, unos de los dos casos familiares, son hermanas que presentan Disotosis Espondilocostal, los padres tenían isonimia, originarios de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. (Fig. E)

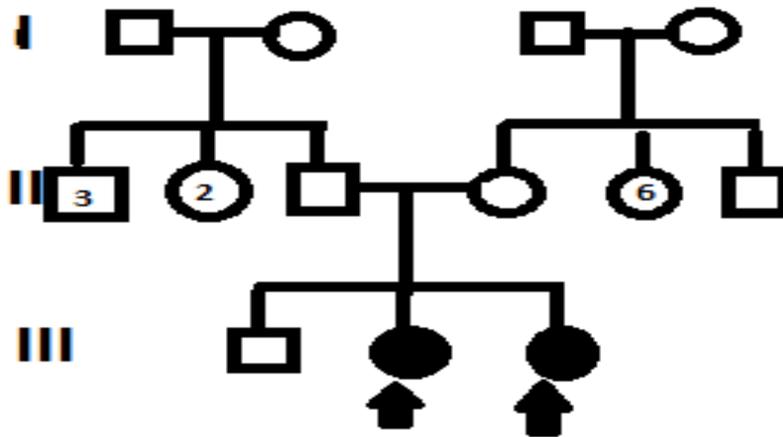


Fig. E Árbol Genealógico de de pacientes 3 y 4

**A****B**

**Figura F. A. Reconstrucción tridimensional de TAC de columna de paciente 3.  
B. Reconstrucción tridimensional de TAC de columna de paciente 4.**

El paciente 13 tiene un hermano que también presenta Escoliosis Congénita y diagnóstico de Malformación de Klippel Feil tipo III, padres con isonimia, originarios de Toluca, Estado de México. El árbol genealógico de este paciente se muestra en la figura G.

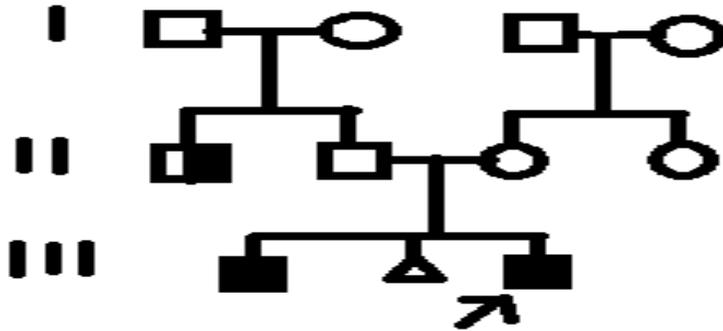


Fig. G Árbol genealógico de paciente 13.

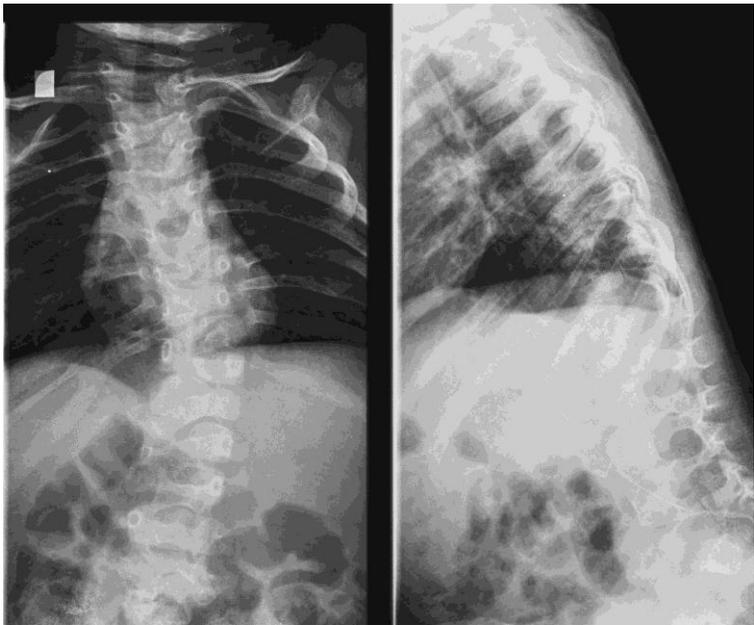


Figura H. Rayos X de columna de paciente 13.

Paciente 6 con madre con diagnóstico de Diabetes mellitus previo al embarazo, mal controlada y edad materna avanzada (43 años durante el embarazo). Padres originarios del municipio de Nopaltepec, Estado de México, localidad con una población actual menor a 5000 habitantes.

Los pacientes 2, 8 y 9 reportaron familiares en 1° y 3er grado con escoliosis, sin embargo fue posible corroborar si se trataba de escoliosis congénita o idiopática, por lo que no se incluyeron dentro de los resultados.

De los 15 pacientes ninguno presentó consanguinidad demostrada, el 100% presentó alteraciones a nivel torácico; 10 de 15 (66.67%) presentaron además malformaciones vertebrales a nivel cervical.

Respecto al número alteraciones vertebrales se consideran como dos alteraciones diferentes si se trata de fusión y además malformación. Todos los pacientes tuvieron más de dos alteraciones vertebrales y fusión costal o ausencia de una o más costillas, todos los pacientes cumplieron con los criterios de Takikawa<sup>49</sup>, teniendo 3 (20%) menos de 10 alteraciones vertebrales y 12 (80%) más de diez alteraciones vertebrales.

En cuanto a las alteraciones costales, 13 (86.66%) presentaron fusión costal, 8 (53.33%) tenían ausencia de una o más costillas, 6 (40%) con aumento en el número de costillas. En 2 pacientes (13.3%) la alteración costal se manifestó únicamente como fusión, en 1 (6.66%) ausencia de una o más costillas, 1 (6.66%) aumento de una o más costillas, en 6 (40%) se presentó ausencia y fusión costal, en 4 (26.66%) se presentó fusión y aumento de costillas y en 1 (6.66%) se presentó aumento, fusión y ausencia costal.

Sólo 2 pacientes (13.33%) contaban con 12 costillas de manera bilateral, 7 contaban con una costilla menos por lo menos de manera unilateral (53.33%), 5 pacientes (33.33%) contaban con una costilla menos, por lo menos unilateralmente y un paciente (6.66%) contaba con una costilla menos unilateral y una de más del lado contrario.

De los 10 pacientes que pudimos recabar los datos de talla al nacimiento, un paciente masculino se encontró entre la percentila 25-50, un paciente femenino por debajo de la

percentila 3, un femenino entre la percentila 3-10, cuatro femeninos en la percentila 50 y un masculino en la percentila 50. **(Tabla 3 primera parte)**

Se logró recabar la estatura de la última consulta de 14 pacientes, 3 femeninos y un masculino se encontraron por debajo de la percentila 3 de talla para edad, cuatro pacientes femeninos dentro de la percentila 3-10, dos femeninos dentro de la percentila 10-25, un masculino y un femenino dentro de la percentila 25-50, 1 masculino y un femenino en la percentila 50.

Seis pacientes (40%) contaban cuadros de infecciones de vías respiratorias bajas de repetición, sin embargo ninguno se veía restringido en sus actividades de la vida diaria. Sobrevida al 100% en todos los pacientes hasta el momento actual.

Tres pacientes (20%) contaban con endogamia, 2 con endogamia probable (13.33%), 10 (66.67%) sin endogamia.

Tres en momento del estudio estaban postoperados de columna (20%), y 12 (80%) no habían sido operados hasta ese momento. **(Tabla 3 continuación)**

**Tabla 3. Perfil de 15 pacientes con Disostosis Espandilocostal**

N. PACIENTE	SEXO	CONSANG	HIS.FAM	SITIO AV	N. AV	N.COS I/D	ALT FU/AUM/AUS	COSTAL	TALLA NACIMIENTO	PERCENTILA
1	M	NO	NO	CT	11	12/12	FUSIÓN		48cm	25-50
2	F	NO	NO	CTLS	18	13/13	FU/AUM		-	-
3	F	NO	SI	TLS	21	9/8	FU/AUS		-	-
4	F	NO	SI	CTLS	15	11/12	FU/AUS		-	-
5	F	NO	NO	CTLS	18	13/13	FU/AUM		43cm	-3
6	F	NO	NO	TLS	12	13/11	FU/AUM/AUS		46cm	3-10
7	F	NO	NO	TLS	20	10/12	FU/AUS		49cm	50
8	F	NO	NO	CT	9	12/13	FU/AUM		-	-
9	M	NO	NO	TLS	18	11/11	AUSENCIA		49cm	50
10	F	NO	NO	TLS	13	12/12	FUSIÓN		48cm	50
11	F	NO	NO	CT	9	13/13	AUMENTO		48cm	50
12	F	NO	NO	CTS	20	9/11	FU/AUS		50cm	50
13	M	NO	SI	CTL	20	10/11	FU/AUS		-	-
14	F	NO	NO	CTLS	17	9/11	FU/AUS		45cm	3-10
15	F	NO	NO	CTS	5	12/13	FU/AUM		49cm	50

M: Masculino, F:Femenino, CONSANG: Consanguinidad, HIS.FAM: Historia familiar, AV: Alteraciones vertebrales, C: Cervical, T:Torácica, L:Lumbar, S:Sacro, N COS: Número de costillas, I/D: Izquierda/Derecha, ALT COSTAL: Alteración costal, AUS: Ausencia(disminución en el # de costillas), AUM: Aumento (en el # de costillas), FU: Fusión,

**Tabla 3. Perfil de 15 pacientes con Disostosis Espondilocostal (continuación)**

N.PACIENTE	TALLA UC	PERCENTILA	AFECC RESP	SOBREVIDA	EDAD 1° CON GM	EDAD ÚLT C GM	ENDOGAMIA	PO
1	1.68m	25-50	SI	SI	15	18	NO	NO
2	1.08m	25-50	NO	SI	2	5	NO	NO
3	1.38m	-3	SI	SI	15	16	SI	NO
4	1.32m	3-10	SI	SI	10	11	SI	NO
5	1.40m	3-10	SI	SI	12	13	NO	SI
6	1.20m	10-25	NO	SI	5	8	SI	SI
7	0.92m	-3	NO	SI	5	6	NO	NO
8	1.24m	3-10	NO	SI	7	10	NO	NO
9	1.10m	50	NO	SI	3	4	NO	NO
10	1.19m	3-10	SI	SI	7	9	NO	NO
11	0.97m	-3	NO	SI	6	6	NO	SI
12	0.98m	10-25	NO	SI	4	4	NO	NO
13	0.90m	-3	SI	SI	2	2	PBE	NO
14	-	-	NO	SI	6	6	PBE	NO
15	1.05m	50	NO	SI	4	5	NO	NO

TALLA UC: Talla de última consulta registrada a GM, AFECC RESP: Afección respiratoria, EDAD 1ª CON GM: Edad 1ª consulta Genética Médica, PERCENTILA: Percentila de talla con respecto a edad, EDAD ULT C GM: Edad de última consulta registrada en Genética Médica, PO: Postoperado de columna.

Las malformaciones vertebrales más frecuentes fueron las hemivértebras, el disrafismo y las vértebras en mariposa. Las menos frecuentes fueron la fusión en bloque o semi-segmentación (fusión unilateral). (Tabla 4.)

**Tabla 4. Tipo y sitio de anomalías vertebrales de Disostosis Espondilocostal**

(primera parte)

N.	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	T1	T2
1				S		S			
2			DM			D			S
3								BC	
4			M	M	M	S			
5			BC/D/M	DM	DM	DM	DM	D	D
6									
7									
8								BC/D	
9								S	
10			M	M					
11			D	SD	D	DM	DS		
12	D	S		DH	D		S	H	M
13		D	D	D	DM		M	H	H
14		M	M	SM	MH	M	HM	M	M
15							M	M	H

La letra y número de la columna superior se refiere al tipo y número de vértebra (C3= Cervical 3, T=torácica, L=lumbar, S = Sacra) S: semi-segmentado, M: Mariposa, H:hemivértebra, D: disrafismo, BC: Bloque completo

**Tabla 4. Tipo y sitio de anomalías vertebrales de Disostosis Espondilocostal**

(segunda parte)

T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
M		S			M		S		
			BC/M	H	H	BC	D	D	
BC		BC/M	M	M	BC/M	M	BC		
	BC	S		BC		BC		H	
D	D H	D H	H	H	H	H			
							SM	H	H
		M	BC				S		
D		H	M						
	M		M					S	H
	H	M	H	M					
M	MD								
H	H	H	H	M	M			H	M
M	M	M							

La letra y número de la columna superior se refiere al tipo y número de vértebra (C3= Cervical 3, T=torácica, L=lumbar, S = Sacra) S: semi-segmentado, M: Mariposa, H:hemivértebra, D: disrafismo, BC: Bloque completo

**Tabla 4. Tipo y sitio de anomalías vertebrales de Disostosis Espondilocostal**

**(tercera parte)**

L1	L2	L3	L4	L5	S1	S2	S3	S4	S5
					D		D	D	D
BC		BC			M				
BC/M	M	BC/M	M						
					D				
M	M				D	MD	D	D	D
M	M	H	BC	DH	D	D	D	D	D
		H	M		D	D	D	D	D
					D		D	D	D
	M	H		M					
				H	S				
			H						

La letra y número de la columna superior se refiere al tipo y número de vértebra (C3= Cervical 3, T=torácica, L=lumbar, S = Sacra) S: semi-segmentado, M: Mariposa, H:hemivértebra, D: disrafismo, BC: Bloque completo

Referente a las anomalías no relacionadas con Disostosis Espondilocostal, 2 pacientes presentaban atrofia cortical secundaria a la hipoxia neonatal que ambos sufrieron, uno de ellos además, prematuro al momento del nacimiento, con máculas hipocrómicas longitudinales en las cuatro extremidades; la otra paciente presenta además agenesia de las falanges distales de 4° y 5° dedos de la extremidad superior derecha. **(Tabla 5.)**

**Tabla 5. Anomalías no asociadas a Disostosis Espondilocostal**

<b>N. Paciente</b>	<b>Anomalía</b>
1	Atrofia cortical cerebral, máculas hipocrómicas longitudinales en extremidades.
7	Estrabismo
11	Atrofia temporo - parietal, hemiparesia derecha , crisis convulsivas, agenesia de falange distal de 4° y 5° dedos de mano derecha.

Respecto a las anomalías asociadas a Disostosis Espondilocostal, los pacientes 1, 7 y 15 presentaron camptodactilia. Cuatro pacientes (26.67%), contaban con alteraciones cardiacas, la paciente número 2 con persistencia de conducto arterial, el número 10 con aorta bivalva, el número 11 con coartación de aorta y persistencia del conducto arterial y el número 15 con comunicación interauricular. Tres pacientes (20%) presentaron Pie equinvaro congénito (PEVAC ) el 6,7 y 10. Dos (13.33%) presentaron hernias número 6 y 13. Tres (20%) presentaron alteraciones renales. Únicamente uno de los pacientes presentó mielomeningocele.

**Tabla 5. Anomalías Asociadas a Disostosis Espondilocostal.**

<b>No</b>	<b>AV</b>	<b>Anomalías Asociadas</b>
<b>1</b>	CT	Camptodactilia de 3° y 5° dedos, riñón derecho ectópico hipoplásico.
<b>2</b>	CTLS	Postoperada de persistencia de conducto arterioso permeable.
<b>3</b>	CTLS	Malformación renal izquierda, litiasis, ectasia ipsilateral.
<b>4</b>	CTLS	Inflamación renal crónica parenquimatosa. ERGE
<b>6</b>	TLS	PEVAC izquierdo, hernia abdominal, hernia inguinal izquierda. Diabetes mellitus materna durante el embarazo.
<b>7</b>	CTLS	PEVAC bilateral, Mielomeningocele, acortamiento 5° dedo.
<b>10</b>	TLS	PEVAC bilateral, aorta bivalva, espina bífida oculta.
<b>11</b>	CT	Coartación de aorta, Persistencia del conducto arterioso, camptodactilia de pulgar derecho.
<b>13</b>	TLS	Hernia inguinal.
<b>15</b>	CTS	Comunicación interauricular.

## VIII Discusión

Los defectos de segmentación vertebral son un grupo heterogéneo de malformaciones del esqueleto axial originadas por diversos factores ambientales y genéticos. A este grupo pertenece la Disostosis Espondilocostal, cuya clasificación se ha modificado a lo largo del tiempo sin llegar a un consenso hasta este momento.

Recientemente se ha demostrado que la Disostosis Espondilocostal con herencia autosómica recesiva se debe a mutaciones en genes que forman parte de la vía Notch. La Disostosis Espondilocostal con herencia de tipo autosómica dominante aún no se ha relacionado ningún gen. También existe la Disostosis Espondilocostal que se presenta de forma esporádica con origen multifactorial.

Debido a la marcada variabilidad radiológica que presentan no es posible diferenciar entre los diversos tipos de Disostosis Espondilocostal, lo que dificulta proporcionar un asesoramiento genético preciso.

La Disostosis Espondilocostal se ha relacionado con alteraciones extraesqueléticas ya reportadas en la literatura, mismas que también estuvieron presentes en nuestros pacientes. Los quince pacientes estudiados contaban con los datos clínicos suficientes para realizar el diagnóstico de Disostosis Espondilocostal según los criterios de Takikawa<sup>46</sup> y diez de ellos según los criterios propuestos en el Algoritmo de Offiah (con más de diez alteraciones vertebrales continuas).<sup>49</sup>

Tres pacientes, 3, 4 y 13, (3 y 4 son hermanas, ambas incluidas en este estudio), contaban con antecedentes familiares de escoliosis congénita y características clínicas necesarias para el diagnóstico de Disostosis Espondilocostal de herencia autosómica recesiva.

El paciente 13 cuenta con un hermano mayor con características clínicas y radiológicas compatibles con el diagnóstico de Disostosis Espondilocostal, no fue posible incluirlo dentro de los casos debido a que en el momento del estudio no era paciente del servicio de Genética Médica y no nos fue posible completar su archivo clínico y radiológico. Los padres son originarios de una localidad del Estado de México que hoy en día cuenta con

menos de 5000 habitantes y un bajo índice de migración; tienen isonimia, y aparentemente ninguno de los dos presenta alteraciones vertebrales todo lo cual nos podría sugiere una herencia de tipo autosómica recesiva y por lo tanto Disostosis Espondilocostal de tipo 1,2,3 ó 4.

El paciente 6 contaba con el antecedente de una madre con diagnóstico de Diabetes mellitus mal controlada, diagnosticada años antes del embarazo, presenta PEVAC izquierdo, hernia abdominal y hernia inguinal sin otro tipo de alteraciones. Presenta más de 10 alteraciones vertebrales, las cuáles no son contiguas, por lo que según el algoritmo de diagnóstico sugerido por Offiah e ICVAS para malformaciones vertebrales y escoliosis<sup>49</sup>, (Figura B), podríamos descartar Disostosis Espondilocostal de tipo autosómico recesivo (El algoritmo mencionado, no toma en cuenta la Disostosis Espondilocostal de herencia autosómica dominante). Dichas alteraciones también se han reportado secundarias a Diabetes mellitus mal controlada durante el embarazo.

Los pacientes 1, 8, 10,11 y 15 tampoco cuentan con más de 10 vértebras contiguas afectadas, y sus malformaciones vertebrales son más bien de tipo regional, por lo que según el algoritmo de diagnóstico propuesto por ICVAS, podríamos descartar Disostosis Espondilocostal tipo 1, 2,3 y 4.

La talla baja ha sido una característica clínica que se presenta con frecuencia en la Disostosis Espondilocostal, sin embargo, no fue posible evaluar dicha característica en nuestros pacientes debido a que todos se encontraban aún en periodo de crecimiento, por lo que sólo fue posible evaluar la talla con respecto a la edad registradas en la última vista a nuestro servicio.

Respecto a las alteraciones vertebrales, todos nuestros pacientes presentaron alteraciones a nivel torácico, lo cual concuerda con la literatura.

En la mayoría de nuestros pacientes no fue posible evaluar alteraciones a nivel de las vértebras coxígeas, lo cual ha sido reportado en algunos pacientes con diagnóstico de Disostosis Espondilocostal con herencia de tipo autosómica dominante y recesiva; debido a que los estudios de imagen observados no permitían la correcta visualización de la columna a este nivel dicha región de la columna no fue integrada en la descripción nuestro estudio. Sin embargo, creemos pertinente que en futuro pudieran realizarse estudios de imagen que pudieran extenderse a esta región para una mejor descripción de casos.

Encontramos en nuestros pacientes varias de las alteraciones asociadas ya reportadas en la literatura, de las cuales la más frecuente fue el PEVAC, seguido por alteraciones cardíacas diversas y hernias.

Dos de nuestros pacientes, 1 y 11, cuentan con estudios de imagen que reportan atrofia cortical, (no reportado en pacientes con disostosis espondilocostal) ambos presentaron sufrimiento fetal agudo y probable hipoxia neonatal, lo cual sería compatible con dichas imágenes.

## **IX Conclusión**

La variabilidad clínica de los pacientes con diagnóstico de disostosis espondilocostal, la falta de un patrón característico que distinga a las disostosis espondilocostales de herencia autosómica dominante de las de herencia autosómica recesiva y esporádicas, aunado a la falta de consenso para el diagnóstico, hacen difícil el asesoramiento genético de este grupo de padecimientos.

El algoritmo de diagnóstico de malformaciones vertebrales propuesto por Offiah *et al.* y el International Consortium for Vertebral Anomalies and Scoliosis (ICVAS), cuyo uso no es actualmente generalizado para el diagnóstico de malformaciones vertebrales, podría ser útil para un diagnóstico más certero de disostosis espondilocostal de herencia autosómica recesiva de la cual no existe un patrón de malformaciones vertebrales definido, sin embargo se han reportado con mayor frecuencia la alteración de más de diez vértebras contiguas aunado a alteraciones costales). Por lo tanto, de ser posible, se propone realizar el estudio molecular de los genes más comúnmente implicados en este diagnóstico, siendo

El inconveniente del algoritmo ICVAS, es que no toma en cuenta la Disostosis Espondilocostal de tipo autosómico dominante, en la cual se ha reportado un patrón de alteraciones vertebrales menos severo que en el tipo recesivo y no se conocen aún los genes causantes.

Se desconocen la incidencia y prevalencia de esta entidad en nuestro país son muy pocos los casos mexicanos reportados en la literatura médica.

Debido al número de pacientes que pudimos registrar que contaban con un diagnóstico diferente a Disostosis Espondilocostal y que sí cumplían criterios para esta patología, consideramos de gran importancia una evaluación radiológica adecuada, que incluya

imágenes costales y de columna completa de los pacientes que presenten escoliosis congénita para poder alcanzar un diagnóstico más certero.

Indudablemente, debido a la heterogeneidad de las malformaciones vertebrales y a las diversas formas de herencia de la Disostosis Espondilocostal, el asesoramiento genético más adecuado debe realizarse posterior a un estudio molecular.

El presente estudio podría ayudar en el futuro a una pre-selección de los pacientes candidatos a realizar el estudio molecular de los genes ya reportados como causantes de disostosis espondilocostal.

## **X Bibliografía**

1. Romeo MG, *et al.*, Familial Jarcho-Levin syndrome. Clin. Genet 39: 253-259 (1991)
2. Young ID, Moore JR., Spondylocostal dysostosis. J Med Genet. 21: 68-69 (1984)
3. Temple IK, Thomas TG y Baraitser., Congenital spinal deformity in a three generation Family. J Med Genet 25:831-834(1988)
4. Tapnay *et al.* Thoracic Three-dimensional Spiral CT Findings of an Infant with Spondylothoracic Dysostosis. Indian J Pediatr 72 (4): e50-e52 (2005)
5. Jarcho, S. y P. M. Levin., Hereditary malformations of the vertebral bodies. Bull. Johns Hopkins Hosp. 62: 216-226 (1938)
6. Karnes *et al.* Jarcho-Levin Syndrome: Four New Cases and Classification of Subtypes. Am J Med Genet. 40:264-270 (1991)
7. Tubs *et al.* Jarcho-Levin Syndrome. Pediatr Neurosurg 36:279 (2002)
8. Vazquez-López *et al.* Case report Anomalies of vertebrae and ribs: Jarcho Levin syndrome. Description of a case and literature review; Joint Bone Spine 72 : 275–277 (2005)
9. Kulkarni *et al.* Jarcho-Levin Syndrome, Indian J Pediatr 73 (3) : 245-247 (2006)
10. Montoya Jorge, Morales Olga. Reporte de cuatro casos de pacientes con síndrome de Jarcho-Levin en el departamento de Antioquia, Colombia, Rev Inst Nac S 29(1): - (2009)

11. Beighton P, Horan FT,. Spondylocostal dysostosis in South African sisters. Clin Genet . 19: 23-25 (1981)
  
12. Silengo *et al.* Recessive spondylocostal dysostosis: Two new cases. Clin Genet 13: 289-294 (1978)
  
13. Rimoin D, Fletcher B, McKusick V., Spondylocostal Dysplasia A Dominantly Inherited Form of Short-Trunked Dwarfism. Am J Med 45: 948-953 (1968)
  
14. Floor E, *et al.* Spondylocostal dysostosis: an example of autosomal dominant transmission in a large family. Clin. Genet. 39: 236-241 (1989)
  
15. Lorenz P, Rupprechet E,. Brief Clinical Report Spondylocostal Dysostosis: Dominant Type. Am J Med Genet. 35: 219-221 (1990)
  
16. Harster G; Letter to the Editor Another Case of Spondylocostal Dysplasia and Severe Anomalies Am J Med Genet. 46: 476-477 (1993)
  
17. Van Thienen and Van der Auwera; Brief Clinical Report Monozygotic Twins Discordant for Spondylocostal Dysostosis, Am J Med Genet. 52:483-486 (1994)
  
18. Kozlowski K., Spondylo-Costal Dysplasia - Severe and Moderate Types (Report of 8 Cases). Aust. Radial. 25,1: 81-90 (1981)
  
19. Aymé S, Preus M; Spondylocostal /Spondylothoracic Dysostosis: The Clinical Basis for Prognosticating and Genetic Counseling. Am J Med Genet. 24: 599-606 (1986)
  
20. Patton MA, Afzal AR, Robinow syndrome, J Med Genet 39:305–310 (2002)

21. Mortier GR, Lachman RS, Bocian M, et al. Multiple vertebral segmentation defects: Analysis of 26 new patients and review of the literature. *J Med Genet* 61:310–9 (1996)
22. Pérez, Tovar, González. Síndrome de Casamassima : Reporte de un Caso y Revisión de la literatura, *Urol.Colom.* 18 (3): 121-126 (2009)
23. Takikawa *et al.* Spine and Rib Abnormalities and Stature in Spondylocostal Dysostosis, *SPINE* 31 (7): E192–E197 (2006)
24. Cornier *et al.* Phenotype Characterization and Natural History of Spondylothoracic Dysplasia Syndrome: A Series of 27 New Cases, *Am J Med Genet.* 128 A: 120–126 (2004)
25. Giacoia G, Say B,. Spondylocostal dysplasia and neural tube defects. *J Med Genet* 28: 51-53 (1991)
26. Santhanam *et al.* Spondylocostal Dysostosis and Complex Congenital Heart Disease, *Ind J chest diseases & allied sciences* 49(3): 163-164 (2007)
27. Turnpenny *et al.*, A Gene for Autosomal Recessive Spondylocostal Dysostosis Maps to 19q13.1-q13.3. *Am. J. Hum. Genet.* 65:175–182, (1999)
28. Martinez-Frias and Urioste; Segmentation Anomalies of the Vertebras and Ribs: A Developmental Field Defect: Epidemiologic Evidenc, *Am J Med Genet.* 4: 36-44 (1994)
29. Dunwoodie, Sally L; The role of Notch in patterning the human vertebral column, *Current Opinion in Genetics & Development* 19:329–337, (2009)
30. Beckers *et al.* The mouse rib-vertebrae mutation disrupts anterior-posterior somite

patterning and genetically interacts with a Delta1 null allele, *Mechanisms of Development* 95: 35-46 (2000)

31. Debnath *et al.* Congenital scoliosis – Quo vadis?, *Indian J Orthop.* Apr-Jun; 44(2): 137–147(2010)

32. Dowton *et al.*, Chromosome 18q22.2-qter deletion and a congenital anomaly syndrome with multiple vertebral segmentation defects, *J Med Genet* 34:414-417 (1997)

33. Turnpenny PD, Thwaites RJ, Boulos FN Evidence for variable gene expression in a large inbred kindred with autosomal recessive spondylocostal dysostosis. *J Med Genet* 28:27–33 (1991)

34. Bonafé *et al.* A cluster of autosomal recessive spondylocostal dysostosis caused by three newly identified DLL3 mutations segregating in a small village, *Clin Genet* 64: 28–35 (2003)

35. Turnpeny *et al.* Pseudodominant inheritance of spondylocostal dysostosis type 1 caused by two familial delta-like 3 mutations, *Clin Genet* 66: 67–72 (2004)

36. Whittock NV, Sparrow DB, Wouters MA *et al.* Mutated MESP2 causes spondylocostal dysostosis in humans. *Am J Hum Genet.* 74:1249-54 (2004)

37. Cornier AS, Staehling-Hampton K, Delventhal KM *et al.* Mutations in the MESP2 gene cause spondylothoracic dysostosis/Jarcho-Levin syndrome. *Am J Hum Genet.* 82:1334-41 (2008)

38. Sparrow DB, Chapman G, Wouters MA, *et al.* Mutation of the Lunatic Fringe gene in humans causes spondylocostal dysostosis with a severe vertebral phenotype. *Am J Hum Genet.* 78:28-37 (2006)
39. Coman *et al.* Clinical Report Spondylocostal Dysostosis in a Pregnancy Complicated by Confined Placental Mosaicism for Tetrasomy 9p, *Am J Med Genet* 146 (A):1972–1976 (2008)
40. Sparrow DB, Guillen-Navarro E, Fatkin D, Dunwoodie SL: Mutation of HAIRY-AND ENHANCER-OF-SPLIT-7 in humans causes spondylocostal dysostosis. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 3761–3766.
41. Sparrow *et al.* Two novel missense mutations in HAIRY-AND-ENHANCER-OF-SPLIT-7 in a family with spondylocostal dysostosis, *European J Hum Genet* , 18: 674–679 (2010)
42. Gusev *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 Part A* 152A:1378–1382 (2010)
43. Allman D, Punt JA, Izon DJ, Aster JC, Pear WS. An invitation to T and more: notch signaling in lymphopoiesis. *Cell*: 109: S1–S11 (2002).
44. Zanotti S., Canalis E. MINIREVIEW Notch and the Skeleton, *Mol. Cell. Bio.* 30(4):886-896 (2010)
45. Pourquie O, Kusumi K. When body segmentation goes wrong. *Clin Genet* : 60: 409–416 (2001).

46. Sparrow *et al.* Diverse requirements for Notch signalling in mammals, *Int. J. Dev. Biol.* 46: 365-374 (2002)

47. Harper JA, Yuan JS, Tan JB, Visan I, Guidos CJ. Notch signaling in development and disease. *Clin Genet* 64: 461–472 (2003)

48. Duran MA *et al.* Extraskelctical malformation in the Jarcho-Levin Syndrome: Postmortem study of three cases, *Pediatr Pathol Mol M* 20(3):197—202 (1999)

49. Offiah Amaka *et al.* Pilot Assessment of a Radiologic Classification System for Segmentation Defects of the Vertebrae, *Am J Med Genet Part A* 152A:1357–1371. (2009)

## XI Índice de Figuras

**Figura A.** Aburakawa K, Harada M, Otake S. Clinical evaluations of the treatment of congenital scoliosis. *Orthop Surg & Trauma* 1996;39:55–62.

**Figura B.** Offiah Amaka *et al.* Pilot Assessment of a Radiologic Classification System for Segmentation Defects of the Vertebrae, *Am J Med Genet Part A* 152A:1357–1371. (2009)

**Figura C.** Moore, Keith L. *et al.* Embriología Clínica. El desarrollo del ser humano. Elsevier, 7ª ed, Canadá, 2004 p 389.

**Figura D.** . Harper JA, Yuan JS, Tan JB, Visan I, Guidos CJ. Notch signaling in development and disease. *Clin Genet* 64: 461–472 (2003)

## XII Anexos

**Anexo A. Tabla de pacientes estudiados. Nombre, origen, edad.**

	<b>Nombre</b>	<b>Origen</b>	<b>Edad Actual</b>	<b>Sexo</b>	<b>Historia Familiar</b>	<b>Expediente</b>
1	H. R. J.C.	Edo Méx	18	M	NO	195180/2010
2	R. O.M.	Edo Méx	6	F	NO	009279/2009
3	R. J. M.C.	Chiapas	20	F	SI	025674/2007
4	R. J. D.G.	Chiapas	16	F	SI	020725/2007
5	V.H. V.	DF	16	F	NO	014571/2008
6	L. B. S.	Edo Méx	10	F	NO	000076/2006
7	J. G. M. I.	Veracruz	7	F	NO	018769/2007
8	J. O. B. K.	DF	11	F	NO	024967/2008
9	I. L.R.	Edo Méx	6	M	NO	182201/2010
10	L. S. E. P.	DF	11	F	NO	.009897/2006
11	A. A. K. C	DF	11	F	NO	012650/2004
12	F. H. M. A.	Edo Méx	8	F	NO	005048/2009
13	B. B. A. M.	Edo Méx	5	M	SI	186429/2010
14	M. C. K. X.	Edo Méx	7	F	NO	229525/2012
15	G. P. V.	DF	6	F	NO	212816/2011