

Disostose espondilocostal: evolução de dois casos

Spondylocostal dysostosis: follow-up of two cases

Mariana Machado Monteiro da Costa^{1,3}, Filipa Raposo^{1,3}, Marina Pinheiro^{1,3}, Emília Monteiro^{2,3}

¹Interna Complementar de Pediatria; ²Assistente Hospitalar de Pediatria; ³Serviço de Pediatria da Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Viana do Castelo, Portugal.

RESUMO

Objetivos: Relatar dois casos de disostose espondilocostal, descrevendo a apresentação e evolução clínica dos pacientes.

Descrição dos Casos: Apresentam-se dois casos não relacionados de disostose espondilocostal. O primeiro caso é de um menino com 11 anos de idade e o segundo de uma menina com quatro anos. Em ambos os casos, foram evidentes ao nascimento características clínicas como tronco e pescoço curtos, escoliose, alterações das costelas e anomalias das estruturas sacrococcígeas. O diagnóstico clínico foi confirmado nos dois pacientes pelo achado de mutação em ambos os alelos do gene *DLL3*. A evolução clínica foi satisfatória, sem complicações respiratórias até o momento deste relato.

Conclusões: O termo disostose espondilocostal designa um grupo de alterações caracterizado por malformações esqueléticas, com anomalias das costelas, como costelas largas, bifurcadas e com fusão assimétrica. Trata-se de uma situação rara, apesar de sua incidência e prevalência exatas não serem conhecidas. As disostoses espondilocostais podem ser esporádicas ou ter um padrão de herança familiar, autossômica dominante ou recessiva. Um diagnóstico precoce e uma abordagem apropriada são de extrema importância para orientação da família e seguimento adequado.

DESCRIPTORIOS: DISOSTOSE ESPONDILOCOSTAL; COSTELAS; ESTATURA; DOENÇAS GENÉTICAS INATAS.

ABSTRACT

Aims: To report two cases of spondylocostal dysostosis, describing their clinical presentation and evolution.

Cases Description: Two non-related cases of spondylocostal dysostosis are reported. The first case consists of an 11 years old boy, and the second case is a girl with four years of age. In both cases, short neck and trunk, scoliosis, rib and sacrococcygeal anomalies were evident at birth. The clinical diagnosis of spondylocostal dysostosis was confirmed by the finding of a mutation in both alleles of the *DLL3* gene. Their clinical evolution was satisfactory, with no respiratory complications until this report.

Conclusions: The spondylocostal dysostosis are a group of disorders characterized by severe skeletal malformations, with rib anomalies such as broadening, bifurcation and no symmetric fusion. Although it is known to be a rare situation, its exact incidence or prevalence is not well established. An early diagnosis and appropriate management are extremely important for adequate family counseling and follow-up.

KEY WORDS: SPONDYLOCOSTAL DYSOSTOSIS; SHORT TRUNK; RIBS; BODY STATURE; GENETIC DISEASES, INBORN.

Recebido em novembro de 2013; aceito em março de 2014.

Endereço para correspondência / Corresponding Author:

MARIANA MACHADO MONTEIRO DA COSTA
Serviço de Pediatria, Unidade Local de Saúde do Alto Minho
Estrada de Santa Luzia 4901-858
Viana do Castelo, Portugal
Tel.: 00351258802106 – Fax: 00351258821132
E-mail: marianammcosta@hotmail.com



INTRODUÇÃO

As disostoses espondilocostais (DEC) compreendem um grupo heterogêneo de defeitos da segmentação das vértebras, alinhamento incorreto das costelas com vários pontos de fusão intercostal e, frequentemente, redução do número total de costelas.¹ É uma situação rara, com uma incidência estimada de 1:40 000 nascimentos.² Essas alterações são normalmente mais proeminentes em um dos hemitórax. A baixa estatura resulta dos defeitos do esqueleto axial, caracterizado clinicamente por tronco e pescoço curtos, protrusão abdominal e, na maioria dos casos, escoliose moderada e não progressiva.³ Os achados radiológicos incluem assimetria de fusão das costelas assim como vértebras em bloco, fundidas ou hemivértebras.² Complicações respiratórias podem surgir devido ao tamanho diminuído do tórax. Algumas malformações associadas à disostose espondilocostal são alterações urogenitais e anais, doença cardíaca congênita, alterações nos membros e hérnias (inguinais no sexo masculino mas também diafragmáticas e umbilicais).^{3,4} Alterações neurológicas ou déficit cognitivo são raros.⁴

Os casos podem ser esporádicos ou ter incidência familiar, autossômica dominante ou recessiva.³⁻⁷ Os subtipos de DEC autossômica recessiva são definidos pela identificação de dois alelos mutantes em qualquer um de quatro genes: *DLL3*, *MESP2*, *LFNG* e *HES7*.⁵

O epônimo síndrome de Jarcho-Levin continua a ser usado por alguns clínicos, apesar de designar um vasto leque de fenótipos radiológicos que incluem segmentação vertebral alterada e alinhamento incorreto de costelas.³ O objetivo deste artigo é descrever dois casos de DEC em crianças, assim como a sua evolução clínica até os 4 e 11 anos. O relato foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Local de Saúde do Alto Minho e os responsáveis legais dos pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e a autorização para publicação dos relatos e das fotografias dos pacientes em revista científica.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Neste caso, descrevemos um menino, atualmente com onze anos, único filho de casal jovem, sem consanguinidade. Não havia antecedentes familiares de relevância. A gestação transcorreu sem intercorrências até o 3º trimestre, quando foi detectada pela ecografia

pré-natal uma displasia axial. Foi realizada cesariana com 41 semanas de gestação. O índice de Apgar foi 9 no primeiro e 10 no quinto minuto. Ao nascimento, evidenciaram-se tronco e pescoço curtos, com aparente escoliose e torcicolo. A somatometria demonstrou comprimento de 45 cm (<percentil 1), sendo os demais parâmetros adequados à idade gestacional. A radiografia de esqueleto revelou anomalias vertebrais em toda a coluna, com hemivértebras fusão de alguns arcs vertebrais e agenesia do sacro; costelas largas e bifidas (**Figura 1**). Não existiam outras malformações aparentes. Não houve intercorrências no período neonatal.

Foi avaliado pela equipe de cardiologia pediátrica, e o ecocardiograma não apresentou alterações. A ecografia transfontanelar e a abdominal foram normais. Identificou-se o cariótipo como 46, XY. O paciente foi encaminhado para avaliação da equipe de Genética Médica, onde foi solicitado o estudo molecular do gene *DLL3*, tendo sido identificada a mutação c.599_603dup no exon 5 em ambos os alelos (homozigoto), confirmando o diagnóstico.

Atualmente o paciente tem 11 anos, sem intercorrências respiratórias ou infecciosas, desenvolvimento psicomotor normal, com estatura de 126 cm (-2,62 desvios-padrão), envergadura de 141,5 cm, relação segmento superior/segmento inferior 0,8 (o valor normal seria de 01 para 11 anos de idade) (**Figura 2**). Mantém seguimento com equipe multidisciplinar (ortopedia infantil, fisioterapia e pediatria geral).



Figura 1. Caso 1: radiografia do esqueleto de um menino de 11 anos com disostose espondilocostal, demonstrando múltiplas malformações vertebrais e das costelas.

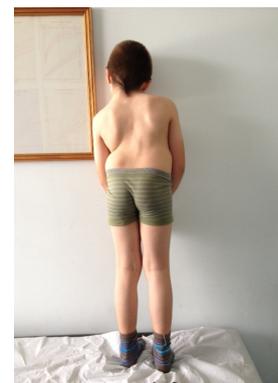


Figura 2. Caso 1: menino de 11 anos com baixa estatura, tronco curto, torcicolo e escoliose, características da disostose espondilocostal.

Caso 2

Neste segundo relato foi avaliada uma menina, atualmente com quatro anos, única filha de casal jovem e sem consanguinidade. Não havia antecedentes familiares de relevância. A gestação transcorreu sem intercorrências e as ecografias pré-natais realizadas no segundo e terceiro trimestres de gestação foram descritas como normais. O parto foi por cesariana às 40 semanas (por incompatibilidade fetopélvica), índice de Apgar 9 e 10, tendo o recém-nascido apresentado tronco e pescoço curtos, com aparente escoliose. Membros superiores e inferiores sem alterações. Somatometria com comprimento de 44 cm (< percentil 03) ao nascer e os restantes parâmetros adequados para a idade gestacional.

A radiografia de esqueleto efetuada no primeiro dia de vida revelou anomalias vertebrais em toda a coluna, com hemivértebras e fusão de alguns arcos vertebrais; costelas largas e bifidas (**Figura 3**). Não houve intercorrências no período neonatal. Foi avaliada pela equipe de cardiologia pediátrica (ecocardiograma sem alterações), realizou ecografia transfontanelar e abdominal que foram normais, e cariótipo 46, XX. Foi orientada avaliação da equipe de genética médica, onde foi efetuado o estudo molecular do gene *DLL3*, tendo sido identificada a mutação c.599_603dup no exon 5 em ambos os alelos (homozigota), confirmando o diagnóstico.

Atualmente a paciente não apresenta intercorrências respiratórias ou infecciosas, aos quatro anos tem estatura de 92 cm (-2,4 desvios padrão), envergadura de 98 cm e relação segmento superior/segmento inferior 0,96 (**Figura 4**). A paciente mantém seguimento por equipe multidisciplinar (ortopedia infantil, fisioterapia e pediatria geral).

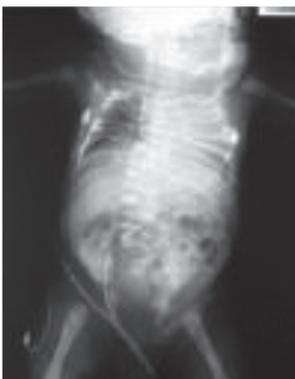


Figura 3. Caso 2: radiografia do esqueleto demonstrando múltiplas malformações vertebrais e das costelas, na disostose espondilocostal.



Figura 4. Caso 2: menina de quatro anos com tronco e pescoço curtos e abdômen proeminente, características da disostose espondilocostal.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de disostose espondilocostal pode ser considerado em ecografias pré-natais, havendo relatos de detecção tão precoce quanto no primeiro trimestre de gestação.^{4,8,9} Nos casos aqui relatados, apenas houve uma suspeita de displasia axial no primeiro caso. O diagnóstico pré-natal assume particular importância por poder proporcionar uma melhor preparação para o parto e aconselhamento genético.

Os achados característicos presentes ao nascimento são comprimento baixo, pescoço curto, abdômen proeminente e membros superiores aparentemente compridos em comparação com tronco curto.¹⁰ As malformações cervicais, torácicas e lombares podem ser mais proeminentes em um dos hemitórax e frequentemente estão associadas a escoliose secundária às alterações das costelas.⁴ Essa assimetria das alterações torácicas pode resultar em um tórax menos restritivo, havendo menor incidência de complicações respiratórias, como nos dois casos descritos. As possíveis malformações concomitantes indicam a realização de um controle clínico e radiológico em todos os pacientes.¹¹ O diagnóstico é clínico e radiológico, sendo que a radiografia de esqueleto assume particular importância no diagnóstico diferencial com a displasia espondilotorácica, em que há fusão simétrica das costelas, ao contrário do que acontece na DEC.⁴ Os subtipos são definidos pela identificação de dois alelos mutantes em qualquer um de quatro genes já identificados como causadores de DEC autossômica recessiva.⁵

Uma abordagem cuidadosa no período neonatal pode ser de grande importância para melhorar o prognóstico. O prognóstico da DEC depende da gravidade das malformações e da possibilidade de complicações respiratórias.⁴ Ambos os casos apresentados, aparentemente não relacionados, apresentaram uma boa evolução clínica, com desenvolvimento psicomotor adequado, sem complicações respiratórias. As famílias foram orientadas precocemente para aconselhamento genético.

A fisioterapia respiratória mantém-se como uma das bases do tratamento conservador desses doentes, estando associada à diminuição da incidência de infecções respiratórias. O aumento da sobrevida traz novas questões em relação à abordagem da deformidade da parede torácica ou da coluna vertebral. A correção da parede torácica para aumentar a sua complacência pode ser feita usando uma rede de polipropileno ou retalho de músculo autólogo, com resultados favoráveis até esta data.¹² A fusão espinal posterior também está

descrita com sucesso na estabilização de deformidades escolióticas oblíquas.¹²

As displasias esqueléticas compreendem um grupo vasto de entidades, com diferentes características

clínicas, radiológicas e moleculares. O diagnóstico e o acompanhamento de doentes com DEC para o pediatra geral pode ser um desafio, sendo essencial o seguimento dessas crianças por uma equipe multidisciplinar.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Dra. Gabriela Soares, pela contribuição na avaliação clínica e acompanhamento das crianças.

REFERÊNCIAS

1. Bulman MP, Kusumi K, Frayling TM, McKeown C, Garrett C, Lander ES, Krumlauf R, Hattersley AT, Ellard S, Turnpenny PD. Mutations in the human *Delta* homologue, *DLL3*, cause axial skeletal defects in spondylocostal dysostosis. *Nat Genet.* 2000 Apr;24(4):438-41.
2. Berdon WE, Lampl BS, Cornier AS, Ramirez N, Turnpenny PD, Vitale MG, Seimon LP, Cowles RA. Clinical and radiological distinction between spondylothoracic dysostosis (Lavy-Moseley syndrome) and spondylocostal dysostosis (Jarcho-Levin syndrome). *Pediatr Radiol.* 2011 Mar;41(3):384-8.
3. Turnpenny PD, Whittock N, Duncan J, Dunwoodie S, Kusumi K, Ellard S. Novel mutations in *DLL3*, a somitogenesis gene encoding a ligand for the Notch signaling pathway, cause a consistent pattern of abnormal vertebral segmentation in spondylocostal dysostosis. *J Med Genet.* 2003 May;40(5):333-9.
4. Cornier AS, Ramirez N, Carlo S, Reiss A. Controversies surrounding Jarcho-Levin syndrome. *Opin Pediatr.* 2003 Dec;15(6):614-20.
5. Turnpenny PD, Young E. Spondylocostal Dysostosis, Autosomal Recessive. 2009 Aug 25 [Updated 2013 Jan 17]. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8828>
6. Whittock NV, Sparrow DB, Wouters MA, Sillence D, Ellard S, Dunwoodie SL, Turnpenny PD. Mutated *MESP2* causes spondylocostal dysostosis in Humans. *Am J Hum Genet.* 2004 Jun;74(6):1249-54.
7. Bonafé L, Giunta C, Gassner M, Steinmann B, Superti-Furga A. A cluster of autosomal recessive spondylocostal dysostosis caused by three newly identified *DLL3* mutations segregating in a small village. *Clin Genet.* 2003 Jul;64(1):28-35.
8. Cirstoiu M, Munteanu O, Bodean O, Cirstoiu C. A rare case of fetal spondylocostal dysostosis – prenatal diagnosis and perinatal care in a patient with multiple large leiomyomas. *J Med Life.* 2013 Mar 15;6(1):93-6.
9. Hull AD, James G, Pretorius DH. Detection of Jarcho-Levin syndrome at 12 weeks' gestation by nuchal translucency screening and three-dimensional ultrasound. *Prenat Diagn.* 2001 May;21(5):390-4.
10. Vázquez-López ME, López-Conde MI, Somoza-Rubio C, Pérez-Pacín R, Morales-Redondo R, González-Gay MA. Anomalies of vertebrae and ribs: Jarcho-Levin syndrome. Description of a case and literature review. *Joint Bone Spine.* 2005 May;72(3):275-7.
11. Freire-Abelleira C, González-Herranz P, De la Fuente-González C, Castro-Torre M. Anomalías congénitas de Vértebras y costillas: Síndrome de Jarcho-Levin. *Revisión Clínica. Acta Ortop Gallega.* 2006;2(1):7-10.
12. Teli M, Hosalkar H, Gill I, Noordeen H. Spondylocostal dysostosis: thirteen new cases treated by conservative and surgical means. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004 Jul 1;29(13):1447-51. 