

# DEFECTO DE LA ZONA DE DESARROLLO PRIMARIA DEL ESQUELETO AXIAL (SÍNDROME DE JARCHO–LEVIN, “FENOTIPO JARCHO–LEVIN”)

M.L. Martínez–Frías<sup>1,2</sup>, E. Bermejo<sup>1</sup>, E. Rodríguez–Pinilla<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III.

<sup>2</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

## Summary

Title: Primary developmental field defect of the axial skeleton (Jarcho–Levin syndrome, “Jarcho–Levin phenotype”)

We have used data from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC), to epidemiologically analyze anomalies of the axial skeleton, from the clinical, etiological and pathogenetic points of view. Since 1980, a total of 1,847,301 newborn infants were surveyed. Among them, 31,604 were malformed. In 283 infants, anomalies of the spine and/or ribs were observed. The ECEMC’s coding system includes several levels to code defects and patterns of anomalies. This made the present analysis possible. In the first level, each specific defect is coded. The second level has three sublevels to define the global pattern of defects of each infant, as well as the different types of patterns that can be distinguished in infants with multiple defects, whether with or without having a diagnosis of some particular syndrome. This coding system allows to study specific defects or pattern of defects, according with the most modern dysmorphologic concepts. After applying this system to axial skeleton anomalies, we observed that among infants with isolated defects, only 0.14% had the axial skeleton affected. This percentage is higher among infants with MCA patterns (3.59%) and syndromes (1.91%). It is clear the great clinical and causal heterogeneity of these costal–vertebral anomalies. This supports our previous conclusion [Am J Med Genet 1994; 49: 36–44], on that axial skeleton anomalies are one of the results of the dysmorphogenetic reaction of the primary field, which is the whole embryo during blastogenesis. Therefore, the terms spondylo–thoracic dysplasia, spondylocostal dysplasia, costovertebral dysplasia, crab–like thorax, among others, are not diagnoses but different names for the diverse expressions of the primary developmental field of the axial skeleton.

It is important the proper use of terminology, based on the current knowledge of developmental biology, in order to provide adequate counselling to families.

## Introducción

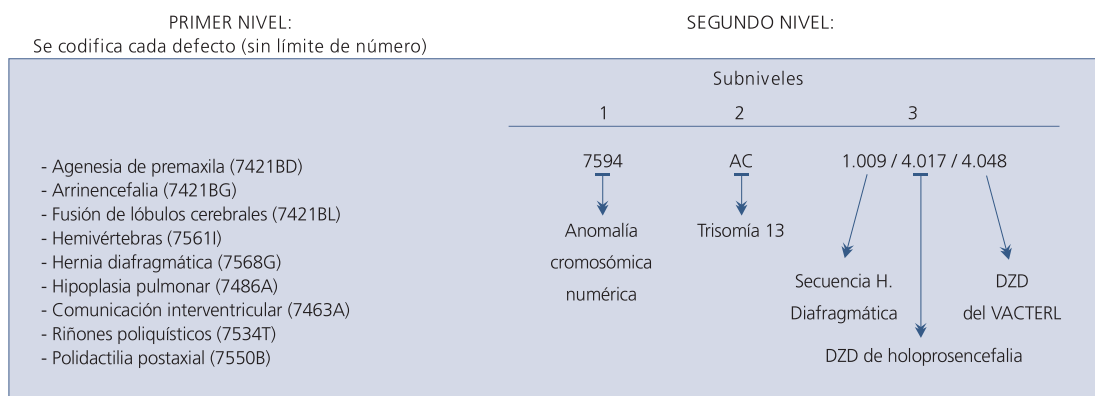
En el año 1982, un grupo de trabajo internacional (International Working Group–IWG) [Spranger y cols.], propuso una nueva terminología para los errores de la morfogénesis, basada en la patogenia, que constituyó la base de lo que en la actualidad denominamos dismorfología. Los conceptos establecidos por el IWG han sido modificados posteriormente, en relación con los avances de la investigación en las áreas de la biología del desarrollo, la genética clínica y molecular, y la epidemiología [Opitz and Gilbert, 1982; Opitz, 1993; Davidson, 1991; Martínez–Frías, 1994; 1995; 2001]. Así, Opitz [1993], definió las *zonas* (o *campos*) de desarrollo, como “unidades reactivas morfogenéticas del desarrollo que dan lugar a una estructura final”. Por consiguiente, una zona morfogenética es una región, o una parte del embrión, que responde como una unidad coordinada a las inducciones embrionarias, y da lugar a estructuras anatómicas sencillas o complejas. Dado que las zonas de desarrollo tienen los atributos de heterogeneidad, homología y filogenia, se considera que constituyen no sólo las uni-

dades fundamentales del desarrollo, sino de la evolución [Opitz, 1982; 1993; Gilbert y cols., 1996; Martínez–Frías y cols., 1998a].

Durante las cuatro primeras semanas desde el momento de la fecundación (blastogénesis), todo el embrión constituye la unidad primaria de desarrollo, que al final de la cuarta semana, se ha diferenciado en las unidades progenitoras que, durante la organogénesis (semanas 5 a 8 desde la fecundación), darán lugar a las zonas (o campos) de desarrollo (epimórfico) secundarios.

Desde el punto de vista clínico, si podemos demostrar que un grupo de defectos se asocian entre sí con una frecuencia significativamente mayor de la que se esperaría por azar, podemos considerar que esos defectos deben estar patogénicamente relacionados o que deben compartir los mismos mecanismos patogénicos. Si, además, podemos demostrar que ese patrón de defectos muestra una importante heterogeneidad causal, podemos concluir que esa alteración corresponde a una unidad de desarrollo, porque

## ESQUEMA 1 EJEMPLO DEL SISTEMA DE CODIFICACIÓN SEGUIDO EN EL ECEMC



ha respondido siempre de la misma forma (aunque puede tener diferentes grados) ante el efecto de distintos agentes causales. Es decir, que constituye un defecto de zona (o unidad) de desarrollo (DZD). Es, pues, a través de los defectos congénitos como podemos identificar las unidades del desarrollo biológico. En general, los DZD primaria, suelen ser politópicos, mientras que los DZD secundarios (producidos durante las semanas 5 a 8 desde la fecundación) son más frecuentemente monotópicos.

En este trabajo, vamos a mostrar, no sólo que las anomalías de columna y costillas, de cualquier tipo, son el resultado de la alteración de la zona de desarrollo primaria y, por tanto constituyen un DZD, como ya habíamos demostrado previamente [Martínez-Frías y Urioste, 1994], sino enfatizar por qué no se puede realizar el diagnóstico de "síndrome de Jarcho-Levin", en todos los casos que presenten una alteración de la segmentación del esqueleto axial aunque sea en forma muy grave.

### Material y Métodos

Para este análisis, hemos utilizado los datos del ECEMC correspondientes al período comprendido entre Enero de 1980 y Junio de 2001. Durante este período, se controlaron un total de 1.847.301 recién nacidos. De ellos, 31.604 presentaron uno o más defectos congénitos identificados durante los tres primeros días de vida, de los que 283 tuvieron anomalías de columna-costillas (0,90% de los niños malformados).

En el ECEMC, se codifican no sólo los distintos defectos presentes en cada niño, sino los diferentes patrones malformativos (DZD, secuencias, asociaciones...), identificados en cada niño, independientemente de si el niño tiene un sín-

drome o no, así como el tipo de síndrome que se identifique en ciertos casos. Para ello, hemos desarrollado un sistema de codificación con varios niveles (Esquema 1).

En el primer nivel, se codifica cada uno de los defectos congénitos presentes en cada niño, sin límite de número de códigos.

En el segundo, que se utiliza sólo para los niños con más de un código, se codifica el patrón global que presenta el niño. Es decir, considerando el conjunto total de defectos. Este segundo nivel tiene tres subniveles. En el subnivel 1, se indica si el niño presenta una secuencia malformativa (lo que implica que sólo se produjo un defecto de morfogénesis, y que éste dio lugar a otros en forma secundaria y secuencial), una secuencia disruptiva o una deformativa, un DZD, una asociación, un complejo, un síndrome, o es un niño polimalformado es sentido estricto. En el subnivel 2, se codifica el tipo específico de patrón que se indicaba en el subnivel 1. Por ejemplo, si en el subnivel 1 indicábamos que el niño presentaba una secuencia malformativa, en el subnivel 2 se indicará el tipo de secuencia, por ejemplo, espina bifida, obstrucción uretral... Si en el subnivel 1 hubieramos puesto que todo lo que tiene el niño es un DZD, en el subnivel 2, se indicaría cuál es (por ejemplo, DZD acro-renal). Finalmente, en el subnivel 3, se indican los distintos patrones malformativos que se pueden identificar en cualquier niño con dos o más defectos, tenga un síndrome o no. Es decir, que en un niño polimalformado, entre todos los defectos que presente, se pueden reconocer ciertos patrones malformativos, como alguna secuencia, algún DZD, etc., y esto mismo se hace en los niños con distintos síndromes. En el Esquema 1, mostramos el ejemplo de un niño que presenta agenesia de premaxila, arrinencefalia, fusión de lóbulos cerebrales, hemivértebras, hernia diafragmática, hipoplasia pulmonar, comunicación interventricular, riñones poliquis-

ticos, y polidactilia postaxial. En el primer nivel se codifican cada uno de esos defectos. En el subnivel 1 del segundo nivel, se indica que el niño tiene una alteración en el número de los cromosomas y en el subnivel 2 se especifica que es una trisomía 13. Luego en el subnivel 3, se codifican los patrones malformativos que identificamos entre todos los defectos de este niño con trisomía 13, que son: la secuencia de hernia diafragmática, en la que la hernia secundariamente da lugar a la hipoplasia de pulmón, el DZD de holoprosencefalia (del que forman parte los defectos de agenesia de premaxila, arrinencefalia y fusión de lóbulos cerebrales, que tiene este niño), y el DZD del VACTER (del que forman parte los defectos: comunicación interventricular, hemivértebras, y riñones poliquisticos) [Martínez-Frías y Frías, 1999].

Con este sistema de codificación en diferentes niveles, no sólo podemos estudiar tipos de niños malformados, sino la presentación de los distintos patrones malformativos, definidos según los actuales conceptos dismorfológicos (tanto reconocidos como algunos que sospechamos, para poderlos analizar posteriormente y verificar si lo son), en los diferentes tipos de niños malformados.

## Resultados

En la Tabla 1, mostramos la distribución del total de niños malformados y de los que tenían anomalías de columna/costillas, por tipo global de presentación clínica del niño. Es de destacar que entre el total de niños con defectos aislados (tienen un único defecto congénito dando lugar o no a una secuencia), sólo el 0,14% tienen anomalías de columna-costillas. Entre los niños con cuadros polimalformativos en sentido estricto, la proporción de niños con anomalías de la columna-costillas asciende al 3,59% y entre los que tienen un síndrome reconocido a un 1,91%.

La Tabla 2, muestra la distribución de los casos con defectos de columna-costillas, según los diferentes patrones observados en cada uno de los tres tipos de presentación clínica global del niño. Esta tabla muestra la primera eviden-

Tipo de presentación clínica	Malformados	Columna/Costillas	Porcentaje
Aislados .....	22.800	33	0,14
Polimalformados .....	4.870	175	3,59
Síndromes.....	3.934	75	1,91
TOTAL .....	31.604	283	0,90

VARIABILIDAD DE PRESENTACIÓN CLÍNICA	Número	Porcentaje
AISLADOS .....	33	100.-
- Sólo anomalías de columna-costillas ....	28	84,85
- Secundarios a una secuencia malformativa .....	5	15,62
POLIMALFORMADOS.....	175	100.-
- Complejos.....	10	5,71
- Defectos de Zona de Desarrollo.....	22	12,57
- Polimalformados en sentido estricto .....	119	68.-
- Polimalformados con sospecha de síndrome.....	24	13,71
SÍNDROMES.....	75	100.-
- Síndromes Ambientales .....	19	25,33
- Síndromes Cromosómicos .....	20	26,67
- Síndromes Génicos N.E. ....	8	10,67
- Síndromes Génicos Autosómicos Dominantes .....	3	4.-
- Síndromes Génicos Autosómicos Recesivos .....	24	32.-
- Síndromes Génicos ligados al cromosoma X recesivo.....	1	1,33

N.E.: Método de herencia no determinado.

cia de la gran heterogeneidad clínica que presentan los niños que tienen anomalías de columna-costillas y, en cierto modo, también la heterogeneidad causal. Cuando analizamos los tipos de cuadros clínicos dentro de cada uno de los grupos de esta tabla, observamos que entre los casos con anomalías aisladas de columna-costillas, en 28 casos (84,85%), el niño tenía sólo las anomalías de columna-costillas de cualquier localización y gravedad, siendo uno de ellos de herencia autosómica dominante. En los 5 casos (15,15%) restantes, la anomalía de columna-costillas formaba parte de una secuencia, que en 4 de los 5 casos (80%) se trataba de una regresión caudal, y en 2 (20%), había sido secundaria a un teratoma.

Entre los niños polimalformados, 10 casos tenían un Complejo (que consiste en un conjunto de defectos que se consideran relacionados). De éstos, en 4 casos (40%) se trataba de niños con defectos de fijación del tallo primitivo; 2 casos (20%) respectivamente, presentaban el complejo óculo-facio-auriculo-vertebral, la displasia del mesodermo axial y el complejo de la pared corporal (Body Wall Complex). Entre los 22 casos en los que las anomalías de columna-costillas formaban parte de un DZD, éstos fueron (Tabla 3): el DZD primaria del VACTERL que se identificó en 14 casos (63,64%), en 5 (22,73%) una displasia caudal en la que se asociaban otros defectos caudales como renales y urinarios, anales... De los 3 casos restantes, en 2 casos

TABLA 3

DISTRIBUCIÓN DE LOS NIÑOS CON ANOMALÍAS DE COLUMNA-COSTILLAS FORMANDO PARTE DE UN DEFECTO DE ZONA DE DESARROLLO

POLIMALFORMADOS	Número	Porcentaje
DEFECTOS DE ZONA DE DESARROLLO .....	22	100.-
- VACTERL .....	14	63,64
- Displasia caudal (con afectación de columna) .....	5	22,73
- Extrofia de cloaca .....	2	9,09
- Genitales .....	1	4,55

(9,09%), el niño tenía una extrofia de cloaca, y en 1 caso (4,55%) se asociaba a defectos de genitales. Es de destacar que entre los 175 polimalformados (Tabla 2), en 24 casos se sospechó que tuvieran un determinado síndrome (totalizando 19 síndromes diferentes), pero el diagnóstico no ha llegado a confirmarse por falta de alguna información adicional como necropsia, cariotipo, estudios bioquímicos...

Si analizamos el grupo de síndromes con anomalías de columna-costillas (Tabla 2), entre los de causa ambiental (embriofetopatías) prácticamente el 100% fueron debidos a la existencia de diabetes mellitus materna, ya que ésta se confirmó en 17 niños (89,47%). En 2 (10,53%) casos, que presentaban un cuadro clínico compatible con una diabetes materna, existía diabetes identificada durante la gestación y considerada gestacional en ese momento. Entre los 20 síndromes cromosómicos, en 7 (35%) se identificó una trisomía 18, en 6 (30%) una trisomía 13, en 6 (30%) una alteración estructural, y en 1 (5%) una monosomía X. Entre los

síndromes autosómicos dominantes, se identificaron los siguientes: un caso con síndrome de Townes-Bröcks, otro con la triada de Currarino, y el tercero, con un enanismo campomélico.

En la Tabla 4 se muestran los 14 síndromes autosómicos recesivos identificados en 24 niños con anomalías de columna-costillas. Los más frecuentes son los síndromes de Jarcho-Levin (sólo alteraciones costovertebrales y antecedentes familiares compatibles con herencia recesiva), y de Casamassima (alteraciones costovertebrales, genitourinarias y anales), con 4 casos (16,67%) cada uno.

Además de los síndromes comentados, en 8 casos (10,67%) se identificaron los siguientes 4 tipos de síndromes génicos de herencia no definida: en 3 niños se identificó un síndrome nuevo descrito por nosotros [Urioste y cols, 1996; Martínez-Frías y cols., 1997], consistente en defectos graves de reducción de extremidades, defectos de segmentación y otras anomalías congénitas; en otros 3 niños se diagnosticó el síndrome de Brachmann-De Lange, en un caso una condrodisplasia punctata sin especificar el tipo, y en otro caso un síndrome de Nager. Por último, en 1 caso (1,33%), se diagnosticó un síndrome recesivo ligado al cromosoma X, concretamente el síndrome de Simpson-Golabi-Behmel.

## Discusión

Tradicionalmente los cuadros clínicos con anomalías de columna y costillas se denominaban de diferentes formas,

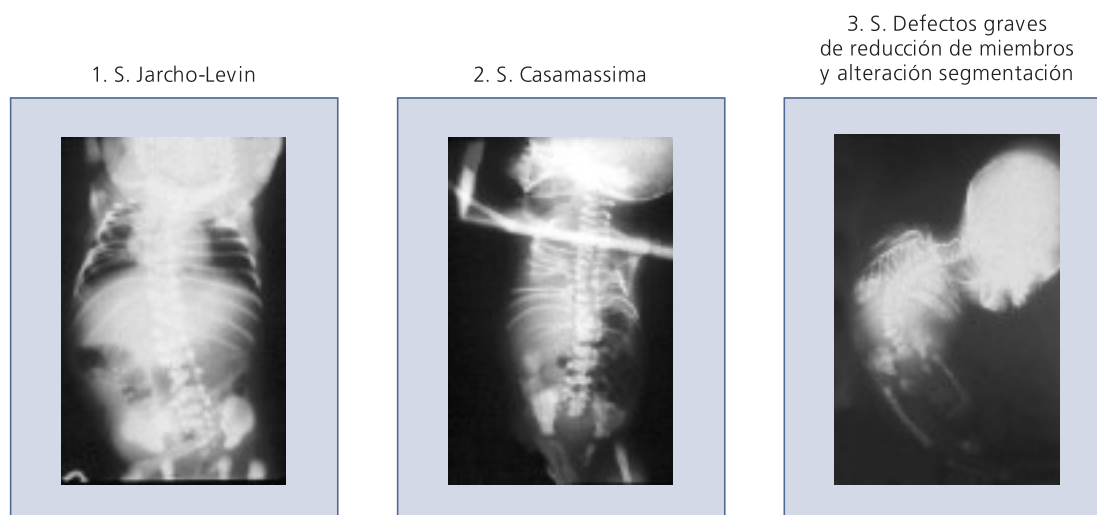
TABLA 4

DISTRIBUCIÓN DE LOS NIÑOS CON ANOMALÍAS DE COLUMNA-COSTILLAS CON SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS

SÍNDROMES	Número	Porcentaje
SÍNDROMES GÉNICOS AUTOSÓMICOS RECESIVOS.....	24	100.-
- Síndrome de Casamassima .....	4	16,67
- Displasia espón-dil-torácica (Jarcho-Levin) .....	4	16,67
- Síndrome de Meckel-Gruber .....	2	8,33
- Displasia espondilo-costal recesiva de tipo N.E. ....	2	8,33
- Síndrome de Robinow autosómico recesivo .....	2	8,33
- Poli-quistosis renal infantil .....	2	8,33
- Síndrome acrocallosal .....	1	4,17
- Síndrome de costilla-corta-polidactilia tipo N.E. ....	1	4,17
- Síndrome cerebro-hepato-renal (Zellweger) .....	1	4,17
- Síndrome de Fraser (Criptoftalmos) .....	1	4,17
- Síndrome de Saldino-Noonan.....	1	4,17
- Síndrome de fístula traqueoesofágica, anomalías gastrointestinales, hipospadias y retraso del crecimiento intrauterino .....	1	4,17
- Enanismo diastrófico.....	1	4,17
- Demorpatía restrictiva de tipo N.E. ....	1	4,17

N.E.: No especificado.

FIGURA 1  
EJEMPLOS DE ALGUNOS SÍNDROMES EN LOS QUE SE PRESENTA EL DZD DEL ESQUELETO AXIAL



tales como displasia espínulo-torácica, disostosis espínulo-costal, displasia costovertebral, tórax de "cangrejo", etc. [Solomon y cols., 1978]. Sin embargo, desde que, en 1983, Jarcho y Levin describieron un niño y su hermana con anomalías graves de vértebras y de costillas (tórax de "cangrejo"), muchos de los casos que presentaban defectos de columna-costillas han sido diagnosticados de "síndrome de Jarcho-Levin". Es más, se ha diagnosticado el "síndrome de Jarcho-Levin" en cualquier niño que presentara anomalías de columna-costillas, tuvieran o no otros defectos congénitos, incluso en publicaciones recientes [Cassidy y cols., 1984; Lorenz y Rupprecht, 1990; Cañabate y cols., 1993; Shimizu y cols., 1997; Duru y cols., 1999; Shehata y cols., 2000; Duran y cols., 2001;].

En 1994, publicamos un trabajo sobre los datos del ECEMC [Martínez-Frías y Urioste], en el que demostrábamos que las alteraciones de la segmentación (vértebras y costillas), de cualquier gravedad y presentación clínica constituyen un DZD primario. Esto también se observó en otro trabajo sobre los datos del ECEMC publicado en el mismo año [Martínez-Frías y cols., 1994]. En el presente análisis se demuestra nuevamente, la gran heterogeneidad tanto en la presentación clínica como causal, que tiene este grupo de anomalías de columna-costillas. Así, en la Figura 1, podemos apreciar distintas formas de las alteraciones de costillas y columna que comúnmente se han considerado como "síndrome de Jarcho-Levin", en tres niños diagnosticados de tres síndromes diferentes. En la Figura 2, se observan distintas manifestaciones de la alteración de la segmentación axial, en dos niños polimalformados, uno con alteración de segmentación en la parte más cefálica del eje, y el otro con

una gravísima afectación de toda esta zona de desarrollo que, además, tenía muchas y muy graves malformaciones de otros órganos. Por último, la radiografía 3 (Figura 2), corresponde a una embriopatía diabética.

En un intento de sistematizar los diferentes tipos clínicos, Mortier y cols., [1996], definieron tres tipos de lo que llamaron "enanismo de tronco corto y múltiples anomalías de segmentación de vértebras y costillas". Uno de los grupos lo formaron con los casos que consideraban como síndrome de Jarcho-Levin, que incluía a los niños con tórax en "cangrejo" en los que existía la posibilidad de una herencia autosómica recesiva. En otro grupo, incluían lo que se había venido considerando como disostosis espínulo-costal en la forma autosómica dominante, y concluyen que esta entidad muestra características clínicas y radiológicas, muy semejantes a la disostosis espínulo-torácica. Estos autores comentan que tanto el síndrome de Jarcho-Levin, como la disostosis espínulo-costal y la disostosis espínulo-torácica, con frecuencia se observan en niños que presentan otras malformaciones mayores. El último grupo, lo formaron con los casos esporádicos y comentan que en estos niños es muy frecuente encontrar anomalías costo-vertebrales y otros defectos congénitos. En una carta al Editor, comentábamos que esa clasificación nos parecía confusa y no discriminaba bien los grupos clínicos que, además, no se basaban en los conocimientos dismorfológicos [Martínez-Frías, 1996].

La gran variabilidad en la gravedad, en la presentación clínica y en la causal que presentan los defectos de columna-costillas, apoyan nuestra conclusión de que los defectos

FIGURA 2  
DZD DEL ESQUELETO AXIAL, EN NIÑOS POLIMALFORMADOS Y EN UN HIJO DE UNA MUJER CON DIABETES MELLITUS



del esqueleto axial corresponden a una reacción dismorfogénica de la zona de desarrollo primario [Martínez-Frías y Urioste, 1994]. Por tanto, este DZD es de origen blastogénico, lo que explica también la alta variabilidad en la presentación clínica. Así, dado que la blastogénesis es un período largo que abarca las cuatro primeras semanas post-fecundación del desarrollo embrionario, dependiendo del tiempo durante el que actúe el agente causal, el defecto puede quedar limitado al esqueleto axial solamente, o bien darse en asociación con otros defectos de origen blastogénico, de organogénesis más tardía y/o de fenogénesis. Además, el hecho de que las anomalías del esqueleto axial constituyan un DZD, clarifica por qué no se ha podido encontrar una buena clasificación. Como todo DZD, podemos encontrarlo como único defecto en el niño, que puede estar producido por múltiples causas, o asociado a otros defectos congénitos sea en cuadros de síndromes bien conocidos, o en cuadros polimalformativos en sentido estricto. Puede, pues, ser debido a un gen recesivo (como el caso del síndrome que describieron Jarcho y Levin [1983]), de causa autosómica dominante y por diferentes tipos de alteraciones cromosómicas. Puede darse también asociado a otros defectos originados durante la blastogénesis y/o la organogénesis y/o fenogénesis de causa desconocida, o como resultado de un factor ambiental que actuara hasta más allá de las cuatro primeras semanas del desarrollo. Esta podría ser la situación de los casos producidos por teratógenos como la diabetes mellitus o el alcohol, entre otros.

Todos estos aspectos documentan claramente que los términos displasia espónido-torácica, disostosis espónido-costal, displasia costovertebral, tórax de "cangrejo"...,

no constituyen un diagnóstico en sí, sino que son diferentes denominaciones para las diversas expresiones del DZD primario del esqueleto axial.

Por todo lo expuesto, en la mayoría de las situaciones, no es correcto diagnosticar como "síndrome de Jarcho-Levin" a cualquier niño con anomalías costo-vertebrales, sean o no tórax en "cangrejo". Si nos atenemos al cuadro clínico descrito por Jarcho y Levin [1983], sólo cuando un niño presente anomalías costovertebrales, sin otros defectos congénitos, que no hubiera estado prenatalmente expuesto a algún teratógeno, que tenga un cariotipo de alta resolución (850 bandas) normal y si, además, se da la circunstancia de que los padres son consanguíneos o han tenido un hijo anterior afectado, es cuando podemos considerar el diagnóstico de este DZD como el síndrome de Jarcho-Levin. Esto es importante porque ese diagnóstico implica un riesgo de repetición del 25% en cada embarazo. Pero si el defecto costovertebral, de cualquier tipo de gravedad (desde hemivértebras a tórax en "cangrejo"), se asocia a otros defectos congénitos, no es correcto el diagnóstico de síndrome de Jarcho-Levin. En esos casos hay que determinar las posibles causas, que pueden ser desde genes dominantes, teratógenos, anomalías estructurales de los cromosomas más o menos crípticas, o ser de causa desconocida. Lo más importante de estas consideraciones etiológicas de este DZD, es que en cada caso van a variar los riesgos de repetición y, por tanto, la información que se deberá transmitir a la familia.

En 1998 publicamos un trabajo sobre el síndrome de Jarcho-Levin y el síndrome de Casamassima [Martínez-Frías y

cols., 1998b], en el que considerábamos que eran síndromes diferentes. Sin embargo, en la actualidad creemos que no se puede descartar la posibilidad de que ambos cuadros clínicos sean el resultado de un solo gen que tuviera diferentes grados de expresión clínica o, incluso, de genes contiguos. Esto se debe al hecho de que ambos cuadros clínicos presentan la misma etiología recesiva y que son dos entidades de origen blastogénico. Sin embargo, sólo con la identificación de familias en las que se presenten los dos tipos de cuadros clínicos, o hallazgos moleculares, podrán aclararse estos aspectos. Mientras tanto, hemos de mantener en la mente la posibilidad de que fueran una misma entidad con expresión variable.

El desconocimiento de los fundamentos de la biología del desarrollo, que son la base de la dismorfología, está dando lugar a un uso inadecuado de la terminología que no sólo crea confusiones en la información que se ofrece a la familia, sino que puede dar lugar a resultados dramáticos para los padres, por una potencial valoración inadecuada de los riesgos.

#### Referencias

- Cañabate F, González-Ripoll M, Martín M, López J (1993): Síndrome de Jarcho-Levin: presentación de tres casos. *Malformaciones extraesqueléticas asociadas*. *An Esp Pediatr* 38(1):54-56.
- Cassidy SB, Herson V, Tibbets J (1984): Natural history of Jarcho-Levin syndrome. *Proceedings of the Greenwood Genetics Center* 3:90-91.
- Davidson EH (1991) Spatial mechanisms of gene regulation in metazoan embryos. *Development* 113:1-26.
- Duran MA, Carbajal-De Nova D, Carrera E, Soriano J (2001): Extraskeletal malformations in the Jarcho-Levin syndrome: post-mortem study of the three cases. *Pediatr Pathol Mol Med* 20:197-202.
- Duru S, Ceylan S, Guvenc BH (1999): Segmental costovertebral malformations: associated with neural tube defects. Report of 3 cases and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 30: 272-277.
- Gilbert SF, Opitz JM, Raff RA (1996): Resynthesizing evolutionary and developmental biology. *Dev Biol* 173:357-372.
- Jarcho S, Levin PM (1983): Hereditary malformation of the vertebral bodies. *Bull Johns Hopkins Hosp* 62:216-226.
- Lorenz P, Rupperecht E (1990): Spondylocostal dysostosis: Dominant type. *Am J Med Genet* 35:219-221.
- Martínez-Frías ML (1994): Developmental field defects and associations: Epidemiological evidence of their relationship. *Am J Med Genet* 49:45-51.
- Martínez-Frías ML (1995): The primary developmental field I: Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 56: 374-381.
- Martínez-Frías ML (1996): Multiple vertebral segmentation defects and ribs anomalies. Letter to the Editor. *Am J Med Genet* 66:91.
- Martínez-Frías ML (2001): Approaches to the analysis of infants with multiple congenital anomalies. Editorial Comment. *Am J Med Genet* 101:33-35.
- Martínez-Frías ML, Frías J (1999): VACTERL as primary polytopic developmental field defect. *Am J Med Genet* 83:13-16.
- Martínez-Frías ML, Urioste M (1994): Segmentation anomalies of the vertebrae and ribs: A developmental field defect: Epidemiologic evidence. *Am J Med Genet* 49:36-44.
- 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 (1994): Severe spondylocostal dysostosis associated with other congenital anomalies: A clinical/epidemiological analysis and description of ten cases from the Spanish Registry. *Am J Med Genet* 51:203-212.
- Martínez-Frías ML, Arroyo I, Bermejo E, Espinosa J, García MJ (1997): Severe limb deficiencies, vertebral hypersegmentation, and mirror polydactyly: Two additional cases that expand the phenotype to a more generalized effect on blastogenesis. *Am J Med Genet* 73:205-209.
- Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM (1998a): Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 76: 291-296.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Martínez S, Nieto C, Egüés J, Pérez JL, Foguet A (1998b): Síndromes de Jarcho-Levin y Casamassima: Diagnóstico diferencial y frecuencia en España. *An Esp Pediatr* 48:510-514.
- Mortier GR, Lachman RS, Bocian M, Rimoin DL (1996): Multiple vertebral segmentation defects: Analysis of 26 new patients and review of the literature. *Am J Med Genet* 61:310-319.
- Opitz JM (1982): The developmental field concept in clinical genetics. *J Pediatr* 101:805-809.
- Opitz JM (1993): Blastogenesis and the "primary field" in human development. New York: Alan R. Liss, Inc., for the National Foundation March of Dimes. *BD:OAS XXIX* (1):3-37.
- Opitz JM, Gilbert EF (1982): Editorial Comment: CNS anomalies and the midline as a "developmental field". *Am J Med Genet* 12: 443-455.
- Shehata SM, El-Banna IA, Gaber AA, El-Samony AM (2000): Spondylothoracic dysplasia with diaphragmatic defect: a case report with literature review. *Eur J Pediatr Surg* 10:337-339.
- Shimizu K, Arai H, Sakamoto T, Sunamori M, Suzuki A (1997): Jarcho-Levin syndrome associated with atrial septal defect and partial anomalous pulmonary venous return: a case report. *J Card Surg* 12:198-200.
- Solomon L, Jimenez RB, Reiner L (1978): Spondylothoracic dysostosis. *Arch Pathol Lab Med* 102:201-205.
- Spranger J, Bernirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, Pinsky L, Schwarzscher HG, Smith DW (1982): Errors of morphogenesis: Concepts and terms. *J Pediatr* 100:160-165.
- Urioste M, Lorda-Sánchez I, Blanco M, Burón E, Aparicio P, Martínez-Frías ML (1996): Severe congenital limb deficiencies, vertebral hypersegmentation, absent thymus, and mirror polydactyly: A defect expression of a developmental control gene? *Hum Genet* 97:214-217.