

## PRIKAZ SLUČAJA – CASE REPORT

<https://doi.org/10.46793/PP240201019C>

## KLIPPEL FEIL SINDROM I PRIDRUŽENE ANOMALIJE

### KLIPPEL FEIL SYNDROME AND ASSOCIATED ANOMALIES

**Bojana Cokić**

Zaječar, Srbija

**Sažetak** **Uvod:** Klippel-Feil sindrom (KFS) je redak genetski poremećaj koji karakteriše abnormalni razvoj cervikalne kičme, što dovodi do fuzije dva ili više vratnih pršljenova. Incidenca je 1:40 000 - 42 000. Nasledivanje je najčešće autosomno-dominantno. Mutacija gena se najčešće nalazi na dugom kraku hromozoma 8q22.1. Sindrom su prvi put opisali francuski lekari, Maurice Klippel i André Feil 1912. godine sa klasičnom kliničkom trijadom manifestacija koja se sastoji od niske zadnje linije kose, kratkog vrata i ograničenog opsega pokreta vrata. Na vratu mogu postojati kožni nabori-Pterygium colli, a lopatice su visoko položene- Sprengel Deformity. Često postoji skolioza. Pratećne, skrivene anomalije mogu biti važnije od deformiteta vrata. Klinički nalaz sa objektivnim pregledom je dovoljan da se posumnja na ovaj sindrom. A potom se primenjuju dopunske dijagnostičke metode. Hirurška intervencija se sprovodi kod eventualne nestabilnosti na kičmi u cilju njenog eliminisanja, kao i ispravljanje skolioze. Terapija pratećih anomalija-bubrega, neuroloških poremećaja, poremećaja sluha. Preporučuje se i fizikalna terapija koja daje skromne rezultate. Životni vek osoba sa Klippel-Feil sindromom je skraćen zbog čestih anomalija na unutrašnjim organima.

**Prikaz slučaja:** U radu je prikazana devojčica uzrasta od 10 godina i 10/12 meseci. Izražen hipertelorizam. Na gornjoj usni ožiljak nakon operacije rasepa usne i nepca, levo. Zubi kariozni, nepravilnog rasporeda. Vrat kratak sa pterigijumom. Nisko postavljena linija kose. Izražena skolioza. Visoki položaj lopatica. Ultrazvuk abdomena prikazuje ageneziju desnog bubrega. IVP - desni bubreg se ne prikazuje, levi bubreg kompenzatorno uvećan. U tercijarnoj ustanovi postavljena dijagnoza Klippel Feil sindroma. Roditelji odbijaju dalja ispitivanja i lečenje.

**Zaključak:** U svakog deteta sa Klippel-Feil sindromom neophodno je dalje ispitivanje i otkrivanje pratećih, skrivenih anomalija koje mogu biti važnije od deformiteta vrata.

**Ključne reči:** Klippel-Feil sindrom, vratni pršljenovi, kongenitalne anomalije.

**Summary** **Introduction:** Klippel-Feil syndrome (KFS) is a rare genetic disorder characterized by abnormal the development of the cervical spine, which leads to the fusion of two or more cervical vertebrae. Incidence is 1:40 000 - 42 000. Inheritance is usually autosomal dominant. The gene mutation is most often found on the long arm of chromosome 8q22.1. The syndrome was first described by French physicians, Maurice Klippel and André Feil in 1912 with the classic clinical triad of manifestations consisting of a low posterior hairline, short neck, and limited neck range of motion. There may be skin folds on the neck - Pterygium colli, and the shoulder blades are high - Sprengel Deformity. Scoliosis is often present. Accompanying, hidden anomalies may be more important than neck deformity. A clinical finding with an objective examination is sufficient to suspect this syndrome. And then additional diagnostic methods are applied. Surgical intervention is carried out in the event of instability on the spine with the aim of eliminating it, as well as correcting scoliosis. Therapy of accompanying anomalies - kidney, neurological disorders, hearing disorders. Physical therapy is also recommended, which gives modest results. The life span of people with Klippel-Feil syndrome is shortened due to frequent anomalies of the internal organs.

**Case report:** The paper presents a girl aged 10 years and 10/12 months. Pronounced hypertelorism. On the upper lip, a scar after cleft lip and palate surgery, left. Teeth carious, irregularly arranged. Neck short with pterygium. Low hairline. Pronounced scoliosis. High position of the shoulder blades. Abdominal ultrasound shows agenesis of the right kidney. IVP - the right kidney is not shown, the left kidney is compensatory enlarged. A diagnosis of Klippel Feil syndrome was made in a tertiary institution. Parents refuse further tests and treatment.

**Conclusion:** In every child with Klippel-Feil syndrome, further examination and detection of accompanying, hidden anomalies that may be more important than the neck deformity is necessary.

**Key words:** Klippel-Feil syndrome, cervical vertebrae, congenital anomalies.

### Uvod

Klippel-Feil (KFS) sindrom je retko genetsko oboljenje. Nasledivanje je najčešće autosomno-dominantno. Mutacija gena se najčešće nalazi na dugom kraku hromozoma

8q22.1. Klippel-Feil sindrom je visoko heterogeni razvojni zastoj vratne kičme koji karakteriše urođena fuzija dva ili više vratnih pršljenova. To je uzrokovano defektom u

formiranju ili segmentaciji vratnih pršljenova tokom četvrte nedelje gestacije. Samo 34-74% dijagnostikovanih slučajeva ima klasične kliničke manifestacije. Incidencija je 1 na 40.000 do 42.000 rođenih širom sveta i najčešća je u ženskog pola

Sindrom su prvi put opisali francuski lekari Maurice Klippel i André Feil 1912. godine i često se povezuje sa klasičnom kliničkom trijadom manifestacija koja se sastoji od niske zadnje linije kose, kratkog vrata i ograničenog opsega pokreta vrata. Kratak vrat je nastaje zbog potpunog ili delimičnog nedostatka vratnih pršljenova. Postoje i sinostoze ili rascep lukova pojedinih pršljenova, pa se javljaju i neurološki poremećaji. Bilo koji od vratnih pršljenova mogu biti uključeni, ali najčešća fuzija je C2-C3. Pokretljivost vrata je ograničena.

Klippel-Feil sindrom izazivaju mutacije gena GDF6, GDF3 ili MEOX1. Ovi geni su uključeni u pravilan razvoj kostiju. Protein proizveden iz gena GDF6 je neophodan za formiranje kostiju i zglobova, uključujući i one u kičmi. Iako je poznato da je protein proizveden iz GDF3 gena uključen u razvoj kostiju, njegova tačna uloga je nejasna. Protein proizveden od MEOX1 gena, nazvan homeobok protein MOKS-1, reguliše proces koji počinje da odvaja pršljenove jedan od drugog tokom ranog razvoja.

Kada je Klippel-Feil sindrom uzrokovan mutacijama u genima GDF6 ili GDF3, on se nasleđuje po autosomno dominantnom obrascu. Kada je uzrokovan mutacijama gena MEOX1, Klippel-Feil sindrom se nasleđuje autosomno recesivno.

Genetska heterogenost Klippel-Feil sindroma uključuje mutacije gena MEOX1 na hromozomu 17q21, gena GDF2 na hromozomu 12p13 (autosomno dominantni KFS) i mutacija gena MY11B na hromozomu 22q12 (autosomno recesivni KFS)(3).

Postoje 3 tipa KFS:

1. KFS 1: autosomno-dominantno nasleđivanje, mutacija GDF6 gena na dugom kraku hromozomu 8q22.2. Najteži oblik zbog masivne fuzije svih vratnih pršljenova.
2. KFS 2: autosomno-recesivno nasleđivanje, mutacija MEOX1 gena na dugom kraku hromozoma 17q21. Fuzija pršljenova C5-C6.
3. KFS 3: autosomno-dominantno nasleđivanje, mutacija GDF3 gena na kratkom kraku hromozoma 12p13. Torakalna i lumbalna fuzija pršljenova (4,5).

### Klinička slika

Klippel-Feil sindrom (KFS) je genetska malformacija koju karakteriše kompleks koštanih i visceralnih anomalija.

Klippel Feilov sindrom (KFS) je urođena anomalija koja ima fuziju 2 ili više tela vratnih pršljenova koju karakteriše prisustvo klasične trijade niske zadnje linije kose, kratkog vrata i ograničenog opsega pokreta.

Sa strane na vratu mogu postojati kožni nabori-Pterygium colli.

Može se dijagnostikovati pri rođenju, ali blagi slučajevi mogu ostati nedijagnostikovani dok se simptomi ne pogoršaju.

Može se javiti u vezi sa drugim anomalijama (npr. nervni sistem). Na rođenju se mogu dijagnostikovati rascep usne i nepca i anomalije u razvoju ušnih školjki. Ageneza pluća je retka kongenitalna anomalija, drugi sistemski komorbiditeti kao što su kardiovaskularni, anomalije creva, mišično-skeletnog i urogenitalnog sistema mogu se uočiti kod više od polovine pacijenata.

Plućna ageneza ili aplazija nastaje usled neuspeha bronhijalnog analoga da se podjednako podeli između dva plućna pupoljka.

Više od polovine slučajeva ageneze pluća biće povezano sa drugim anomalijama.

KFS može biti povezan sa plućnom hipertenzijom i srčanim anomalijama. (6,7,8,9).

Ozbiljnost KFS može značajno da varira, kao i tretman prvenstveno se fokusira na upravljanje simptomima i sprečavanje komplikacija kao što su skolioza ili kompresija kičmene moždine (10).

Obbolele osobe mogu imati i druge skeletne defekte, uključujući ruke ili noge nejednake dužine, što može dovesti do neusklađenosti kukova ili kolena. Pored toga, lopatice mogu biti nerazvijene tako da su visoko na leđima, stanje koje se naziva Sprengelov deformitet. Retko se kod ljudi sa Klippel-Feil sindromom mogu javiti strukturne abnormalnosti mozga ili tip urođenog defekta koji se javlja tokom razvoja mozga i kičmene moždine (defekt neuralne cevi).

Kod pacijenata sa Klippel-Feil sindromom, spojeni pršljenovi mogu ograničiti opseg pokreta vrata i leđa, kao i dovesti do hroničnih glavobolja i bolova u mišićima u vratu i leđima koji su u rasponu težine. Skraćeni vrat može uzrokovati blagu razliku u veličini i obliku desne i leve strane lica (asimetrija lica) (11). Takođe, moguće su poteškoće sa sluhom, abnormalnosti oka, otvor na krovu usta (rascep nepca), genitourinarni problemi kao što su anomalije bubrega ili anomalije reproduktivnih organa (agenezija materice) (12). KFS i povezanost sa gastrointestinalnom abnormalnošću i sa urođenim megakolonom je retka (12,13).

Pratne, skrivene anomalije mogu biti važnije od deformiteta vrata, i vrlo je važno sprovesti detaljno ispitivanje u cilju detekcije svih mogućih problema (14).

### Dijagnoza

Klinički nalaz sa objektivnim pregledom je dovoljan da se posumnja na ovaj sindrom. Rendgenski snimak kičme u dve projekcije je dovoljan za postavljanje tačne dijagnoze. Kompjuterizovana tomografija se koristi više za pacijente sa anomalijama na nižim delovima kičmenog stuba i u sklopu eventualne preoperativne pripreme. Nuklearna magnetna rezonanca se koristi kod pacijenata koji imaju neurološke manifestacije. Ultrazvučni pregled trbuha i pijelografija se savetuju zbog veoma čestih udruženih anomalija na bubrezima-hidronefroza i potkovičasti bubreg. Preporučuju se i redovni pregledi kod otorinolaringologa zbog čestih problema sa sluhom (13).

## Lečenje

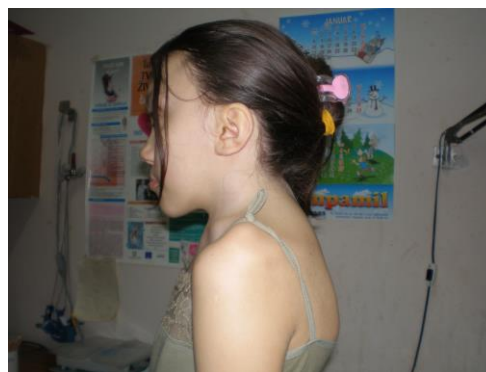
Ne postoji definitivno lečenje. Promene životnog stila i preventivne aktivnosti uključuju izbegavanje kontaktnih sportova. Proteza za vrat i trakcija mogu pružiti simptomatsko olakšanje. Pacijenti sa upornim neurološkim bolom, mielopatijom, novonastalom slabošću mišićne grupe i dokumentovanom nestabilnošću kičme su kandidati za operaciju. Deformiteti kičme i nestabilnost podstiču donošenje hirurških odluka. Kada su u pitanj reproduktivni organi, ginekolog donosi zaključak. Fizioterapija ima značaja, ali varira u zavisnosti od osobe, njenog bola, težine bolesti. Fizioterapeuti mogu da koriste masažu mekih tkiva i tehnike mobilizacije mekih tkiva. Poželjne su aerobne (npr. hodanje) i vodene vežbe (npr. plivanje). Poželjnije su vežbe niskog intenziteta u poređenju sa napornim vežbama koje mogu pogoršati problem. Kod većine pacijenata preporučuju se posturalne vežbe i jačanje muskulature vrata, ramena i periskapula. Obim pokreta treba povećati u slučajevima tortikolisa i Sprengelovog deformiteta. KFS se ne može rešiti fizikalnom terapijom. Fizikalna terapija u kombinaciji sa nesteroidnim lekovima može biti korisna za sprečavanje degenerativnih promena. Kada pacijent ima više spojenih pršljenova povećava se rizik od osteoartritičnih promena zbog nepokretnog zgloba.

Hirurška intervencija se sprovodi kod eventualne nestabilnosti na kičmi u cilju njenog eliminisanja, kao i ispravljanje skolioze. Terapija pratećih anomalija-bubrega, neuroloških poremećaja, poremećaja sluha. Preporučuje se i fizikalna terapija koja daje skromne rezultate. Životni vek osoba sa Klippel-Feil sindromom je skraćen zbog čestih anomalija na unutrašnjim organima 14).

## Prikaz slučaja

U radu je prikazana devojčica uzrasta od 10 godina i 10/12 meseci. Tm-37 kg (P25-50), Tv-145 cm (P25), Og-52 (P25). Izražen hipertelorizam. Na gornjoj usni ožiljak nakon operacije rascapa usne i nepca, levo. Zubi kariozni, nepravilnog rasporeda. Vrat

### Slike 1, 2, 3



kratak sa pterigijumom. Nisko postavljena linija kose. Izražena skolioza. Visoki položaj lopatica. Ostali nalaz odgovara uzrastu (Slika 1, 2, 3).

## Iz lične anamneze

Drugo dete iz druge, kontrolisane trudnoće. PTM-2950 gr, PTD-52 cm. Og-34 cm. Apgar skor 7.

Na rođenju rascep usne i nepca, levo i kratak vrat. Sa 6 meseci izvršena korektivna operacija rascapa usne i nepca u tercijarnoj ustanovi. Tada je postavljena dijagnoza Klippel-Feil sindroma. Roditelji odbijaju dalja ispitivanja.

Sa nepunih 11 godina zbog infekcije donjih disajnih puteva hospitalizuje se u Dečije odeljenje naše bolnice radi radljeg lečenja. Obzirom da je u tercijarnoj ustanovi postavljena dijagnoza klippel-Feil sindroma, učinjeno je ispitivanje urinarnog sistema. Ultrazvuk abdomena prikazuje ageneziju desnog bubrega. Intravenska pijelografija ne prikazuje desni bubreg, a levi bubreg kompenzatorno uvećan. Devojčica se upućuje u tercijarnu ustanovu. Roditelji ponovo odbijaju dalje ispitivanje i lečenje.

## Diskusija

Prikazana devojčica sa Klippel-Feil sindromom ima evidentne skeletne deformitete sa udruženim anomalijama. Sa 6 meseci je izvršena korektivna operacija usne i nepca. Dijagnostikovana agenezija desnog bubrega. Upućena u

tercijarnu ustanovu radi daljeg ispitivanja funkcije levog bubrega. Predloženo ispitivanje roditelji odbijaju.

### Zaključak

U svakog deteta sa Klippel-Feil sindromom neophodno je dalje ispitivanje i otkrivanje propratnih, skrivenih anomalija koje mogu biti važnije od deformiteta vrata.

Ozbiljnost Klippel Feil sindroma zbog pratećih anomalija zahteva multidisciplinarni pristup.

### Literatura

- Clarke RA, Kearsley JH, Walsh DA. Patterned expression in familial Klippel-Feil syndrome. *Teratology* 1996; 53(3):152-157. doi: 10.1002/(SICI)1096-9926(199603)53:3
- Frikha R. Klippel-Feil syndrome: a review of the literature. *Clin Dysmorphol*. 2020; 29(1):35-37. doi: 10.1097/MCD.0000000000000301.
- An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Updated January 29th, 2024
- Singh T, Gupta D, Liladhar PT. Klippel Feil Syndrome Type III With Associated Rare Congenital Anomalies (Sprengel Deformity, Scoliosis, and Atlanto-Occipital Assimilation): A Rare Case Report. *Journal of Neonatology* 2022; 37 (2). doi.org/10.1177/09732179221130675
- Menger RP, Rayi A, Notarianni C. Klippel Feil Syndrome. *Stat Pearls* 2022.
- Rahman M. A Case Report of Right Lung Agenesis With Klippel-Feil Syndrome.. *Genetic and Developmental Disorders* 2016; doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.253
- Haroon F, Tahir FB, Gharaibeh E, Manian FA. Pulmonary Hypertension And Atrial Septal Defect Associated With Klippel-feil Syndrome In An Asymptomatic Patient. *Journal of Cardiac Failure* 2023; 29 (4): 713.
- Siddiqui F, Ashraf MT, Khan MK, Admani B et al. Comprehensive Approach to the Diagnosis and Management of Klippel Feil Syndrome. *Archives of Razi Institute*. 2023;78(6):1868-1872. doi: 10.32592/ARI.2023.78.6.1868
- Obame FLO, Kacemi IE, Salami M, Gazzaz M. Klippel-Feil syndrome associated with congenital megacolon: A case report. *World Journal of Advanced Research and Reviews*. 2022;13(03): 410–412. doi.org/10.30574/wjarr.2022.13.3.0204
- Pirino A, Sotgiu MA, Cosmi E, Montella A, Bandiera P. Association of Klippel-Feil syndrome, Dandy-Walker malformation, spina bifida: A case report. *Radiology Case Reports*. 2019;14(3): 415-418. doi. 10.1016/j.radcr.2018.12.012
- Kenna MA, Irace AL, BA, Strychowsky JE et al. Otolaryngologic Manifestations of Klippel-Feil Syndrome in Children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144(3):238-243. doi:10.1001/jamaoto.2017.2917
- Park JM, Nelson SE, Addisu M. Klippel-Feil Syndrome, Clinical Presentation and Management. *JBJS Reviews* 2022; 10(2):e21. doi: 10.2106/JBJS.RVW.21.00166
- Litrenta J, Bi AS, Dryer JW. Klippel-Feil Syndrome: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *J Am Acad Orthop Surg* . 2021;15, (22):951-960. doi:10.5435/JAAOS-D-21-00190.
- Ding L. Prevalence and Risk Factors of Surgical Treatment for Klippel-Feil Syndrome. *Orthopedic Surgery*. 2022; 9. /doi.org/10.3389/fsurg.2022.885989

### Correspondence to:

Prim. Dr med Bojana Cokić  
Zaječar, Srbija

**Primljen/Received:** 1.2.2024.

**Prihvaćen/Accepted:** 2.3.2024.