



Klippel-Feil Sendromu

Klippel-Feil Syndrome

Serdar KAYA, İlker SOLMAZ

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi: İlker SOLMAZ / E-posta: solmazilker@hotmail.com

ÖZ

Klippel-Feil sendromu çok uzun yıllardan beri bilinmekte olan bir hastalıktır. Genetik araştırmaların artışı sayesinde kalıtım ve penetrasyon şekilleri da aydınlatılmıştır. Hastalığın seyrinin iyi bilinmesi ve eşlik eden anomalilerin taranması prognoz açısından önem arz etmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Klippel-Feil sendromu, Servikal omurga, Genetik

ABSTRACT

The Klippel-Feil syndrome has been a well-known disorder for many years. The inheritance and penetration patterns have been clarified with the increase in genetic studies. Knowing the course of the disorder and screening for possible associated anomalies are important in terms of prognosis.

KEYWORDS: Klippel-Feil syndrome, Cervical spine, Genetics

GİRİŞ

Servikal vertebral füzyon ya da konjenital servikal sinositozis adlarıyla da anılan anomaliyi iki ya da daha fazla sayıda boyun omurunun doğumsal füzyonu şeklinde tanımlamak mümkündür. İlk olarak Maurice Klippel ve Andre Feil tarafından 1912'de bildirilmiştir (1,15). Plörezi, pulmoner konjesyon ve nefrit nedeniyle incelenen ve 46 yaşında bir terzi olan orijinal olguda kısa boyun, düşük posterior saç çizgisi ve boyun hareketlerinde kısıtlılık triadı mevcut olsa da günümüzde bu klasik triadın olguların ancak yarısında mevcut olduğu bilinmektedir (22).

Klippel-Feil sendromu ortak yanı servikal vertebra füzyonu olan heterojen hasta gruplarında görülmektedir. Gerçek insidans ve prevalansı ortaya koyacak tarama çalışmaları mevcut değilse de yaklaşık 40.000 doğumda bir görüldüğü, kadın/erkek oranının 3/2 olduğu kabul edilmektedir (21).

Klinik değerlendirme mevcut füzyonun patoanatomisine ve eşlik eden patolojilerin tip ve ciddiyetine göre gerçekleştirilmelidir. Hastalığın seyri ve tedavinin planlanması da bu ekseninde olacaktır (6)

Klippel-Feil anomalisi olan hastaların heterojen olması tanısal ve prognostik sınıflamayı zorlaştırmaktadır. Moleküler genetikteki gelişmeler sayesinde sınıflamalar gözden geçirilmekte olup Klippel-Feil anomalisinin diğer konjenital spinal deformiteler ile ilişkisi sorgulanmaktadır (11).

EMBRİYOLOJİ VE GENETİK

Gebeliğin 14. gününden itibaren gastrülasyon sırasında ileride başı, kardiyak, paraksiyal ve lateral mezodermi oluşturacak mezenşimal hücreler üretilir. 35, 20 ve 30. günler arasında paraksiyal mezoderm rostral-kaudal yönde seg-

mentasyonla "somit" denen küresel yapıları oluşturur. Somitler olgunlaştıkça üç alt kısma ayrılır; erişkinde vertebrayı oluşturacak olan sklerotom, erişkinde aksiyal kas yapısını oluşturacak olan myotom ve cildi oluşturacak olan dermatom. Sklerotom bir segmentasyon işlemine daha girer ve vertebra cismini oluşturmak üzere bir somitin kaudal kısmı hemen kaudalindeki somitin rostral kısmıyla birleşir (14).

Bu segmentasyon ve re-segmentasyon işlemlerini kontrol eden genlerin mutasyonları ya da harabiyetleri Klippel-Feil de dahil olmak üzere birçok konjenital spinal anomaliye neden olabilir. Klippel-Feil gelişimiyle ilgisi olduğu en sık belirtilen genler: GDF6, GDF3, GDF1, MEOX1, FGFR3, SGM1, PAX1'dir (1,3,5,16).

SINIFLANDIRMA

Feil tarafından yapılan sınıflandırmaya göre üç tipi mevcuttur.

Tip I – Servikal omurganın yoğun füzyonu

Tip II – Bir ya da iki seviyeli servikal füzyon

Tip III – Tip I ya da II'ye eşlik eden lomber ya da torakal spinal anomalilerin varlığı (9,23).

Daha sonra yapılan çalışmalar Tip I ve Tip III hastalarda otozomal resesif Tip II hastalarda ise otozomal dominant kalıtım paterni olduğunu ortaya koymuştur (9,13,16). Sprengel deformitesi ya da servikal kot gibi anomaliler en sık Tip II anomaliye eşlik etmektedir. Sendromik anomaliler ise en sık Tip I ile birlikte görülmektedir. Tip I ve III hastalarda skolyoz gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (22). Fleksiyon-ekstansiyon kinematikleri kullanılarak prognostik ve fonksiyonel bir yaklaşımla bakıldığında ise üst servikal segmentlerde hipermobilitesi olan hastaların nörolojik sekel

yönünden alt servikal segmentlerde hipermobilitesi olan hastaların ise dejeneratif değişiklikler yönünden risk altında olduğu belirlenmiştir (19).

Clarke ve ark. tarafından kalıtım modeli ve hastadaki en üst seviyedeki füzyonun yeri kullanılarak yeni bir anatomik sınıflandırma yapılmıştır (2). Daha kaudalde füzyon varlığı olsa da olmasa da C1 füzyonu Klippel-Feil 1 (KF1) olarak tanımlanmıştır. Otozomal resesif kalıtım gösterir ve diğer anomalilerle (skolyoz, Sprengel deformitesi, renal anomaliler) birlikteliği en sık olan bu sınıftır. En üst füzyonu C2-C3'te olanlar KF2'dir. Daha kaudalde füzyon bulunabilir. C2-3 füzyonunun %100 kalıtımı ile birlikte otozomal dominant geçiş gösterir. C2-3'ten daha kaudalde yerleşen izole füzyonlar KF3 olarak sınıflandırılır. Kalıtım otozomal resesif ya da otozomal dominant olabilir, penetrasyon düşüktür. KF4, Wildervanck Sendromu (serviko-okülo-akustik sendrom) ile aynıdır .X'e bağlı dominant geçişli olup hemizigot letalitesi vardır (2,16).

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Her ne kadar etkilenen hastalarda servikal anomali doğumsal olarak bulunsa da tanı genellikle daha ileri bir yaşta konur. Klinik tablo nörolojik, miyelopatik ve biyomekanik problemler olarak ortaya çıkar. Servikal omurgada konjenital füzyonu olan hastalarda en sık yakınmalar ağrı, nörolojik semptomlar ve boyun rotasyon, ekstansiyon ve fleksiyonunda azalmadır. Atlantoaksiyal füzyonu olan hastalar genellikle insidental olarak saptanırken yaygın füzyon taşıyan hastalara kozmetik deformiteler yüzünden çok erken yaşta tanı konur (6,20). Bazı hastalarda ise bu konjenital füzyonlar Wildervanck, Rokitansky-Kuster-Hauser ya da Goldenhar sendromu gibi daha geniş bir sendromun parçası olabilirler. Diğerlerinde servikal füzyon asemptomatik seyrederek ve ilgisiz bir nedenle çekilen boyun filmleri ile insidental olarak tanı konur (7). Füzyon hangi sebeple tespit edilirse edilsin servikal omurga direkt filmler ile incelenmeli füzyonun yapısı ve uzanımı belirlenmelidir (12,18).

İnfantlarda ve çocuklarda radyografik inceleme zordur ve erişkinlerle karşılaştırıldığında hastalar arasında farklılıklar mevcuttur. Bir omurun diğeri üzerinde translasyonu komşu segment ya da segmentlerdeki füzyon nedeniyle oluşan instabilite olarak algılanabilir. Ancak çocuklarda 8 yaşına kadar C2'nin C3 üzerinde ya da C3'ün C4 üzerinde kayması 3 mm'ye kadar normal kabul edilebilir (7). Ayrıca çocuklarda yaşla beraber servikal omurganın görünümü değişir ve inkomplet ossifikasyon nedeniyle füzyonu tespit etmek zor olabilir (6). Ayrıca klinik ve hikaye ile ayırımı mümkün olsa da juvenil romatoid artrit bağlı füzyonlar gibi durumlarda radyolojik görüntü Klippel-Feil'i taklit edebilir.

İleri görüntüleme yöntemleri standart filmlerle tespit edilemeyen ek bilgiler verebilir. İstabilite ya da stenoz düşünülen olgularda fleksiyon ekstansiyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılması gereklidir (6). MRG aynı zamanda malformasyon nedeniyle beyin sapı ya da omurilik üzerinde baskı olup olmadığının tespiti açısından önemlidir. Ayrıca MRG ile

varsa sirinks, gergin omurilik ya da ayırık omurilik malformasyonu de görülebilecektir. İleri görüntüleme yöntemlerinin uygun kullanımı sayesinde Klippel-Feil anomalili hastaların patolojik ve cerrahi anatomisi hakkında gerekli bilgi sağlanabilecektir. Bilgisayarlı tomografi (BT) kemik patolojilerin tespitinde faydalıdır. Ancak özellikle çocuk hastalarda radyasyon maruziyeti gözönünde bulundurulmalıdır. Üç boyutlu BT rekonstrüksiyonu sınırlı katkı sağlamakla beraber kullanılabilir.

Klippel-Feil'e birçok anomalinin eşlik etmesi muhtemel olduğundan hastalar kapsamlı bir şekilde incelenmelidir (17). Klippel-Feil tespit edilen tüm hastalarda olası diğer anomalileri ve skolyoz gelişimini araştırmak için servikal omurga grafileri yanısıra torakal ve lomber omurga grafileri de çekilmelidir (22). Servikal radikülopati ve miyelopati bulguları ve kraniyal sinir etkilenmelerini tespit için nörolojik muayene yapılmalıdır (12). Kardiyak değerlendirme, renal ultrasonografi, odyolojik testler gerçekleştirilerek bu sistemlerde tutulum varsa tespit edilmelidir (12). Daha az görülen gastrointestinal, solunumsal ve dermatolojik anomaliler de incelemeler sırasında akılda tutulmalıdır.

DOĞAL SEYİR ve TEDAVİ

Klippel-Feil anomalisinin klinik seyir yelpazesi geniştir. Servikal füzyonlar asemptomatik olup başka nedenlerle çekilen grafilerde insidental olarak saptanabilir. Diğer taraftan hastalar omurga tutulumu nedeniyle boyunda hareket kısıtlılığı, dejeneratif değişiklikler ve hipermobiliteye bağlı boyun ağrısı ve/veya radiküler ağrı, kısa boyuna bağlı kozmetik sorunlar ya da embriyolojik olarak servikal omurgayla aynı dönemde gelişen diğer organ sistemlerindeki (iç kulak, kalp, böbrek) anomalilere bağlı problemler ile başvuru olabilirler (6).

Füzyon olan seviyeler direkt olarak boyun hareketlerini kısıtlayarak da füzyon seviyelerinin arasında kalan seviyelerde daha ciddi komplikasyonlara yol açan instabilite, hipermobilité ve semptomatik stenoz gelişebilir.

Üç spesifik servikal füzyon paterni instabilite için yüksek risk oluşturur. Bunlar:

- Oksipitoservikal sinostoz ile birlikte C2-C3 füzyonu
- Anormal oksipitoservikal bileşke ile birlikte yaygın servikal füzyon
- Arada açık eklem seviyesi bırakan iki ayrı füzyon varlığı (4,11).

Hepsinde mevcut hareket servikal omurga biyomekaniğini değiştirerek instabilite ve buna bağlı nörolojik etkilenmeye neden olabilir. Bu yüksek riskli hastalarda iki ya da üçüncü dekatta nörolojik sekeller gelişebilir. Diğer taraftan füzyon seviyelerinin arasında stenoz ve osteoartrit gelişebilir (12).

Stabil füzyon bulunan çoğu asemptomatik hastada servikal problem gelişmez. Ancak semptomatik olan hastalarda tedavi endikasyonu vardır. Yaşam tarzı değişiklikleri, ortez ile destekleme ve traksiyon ile semptomatik tedavi sağlanabilir, cerrahi tedavi geciktirilebilir ve minör travmalara bağlı nörolojik hasar önlenir (4,12).

ilerleyici semptomatik segmental instabilitesi ya da nörolojik bulgusu olan hastalar cerrahi stabilizasyon için adaydırlar. En sık tercih edilen cerrahi, posterior yaklaşımla oksipitoservikal stabilizasyondur. Teknik olarak oksipital periosteal greft ile ya da greftsiz otojen greftleme, tel ile internal tespit ya da vida ve plak/rod ile stabilizasyon uygulanabilir (8,10).

Oksipitoservikal stabilizasyonda olduğu gibi atlantoaksiyal ve subaksiyal stabilizasyon için değişik teknikler uygulanabilir. Posterior elemanların intakt olduğu telleme en sık kullanılan yöntemdir. Bunun yanısıra özellikle C1 arkının sağlam olmadığı ya da pasajın sublaminar tel için uygun olmadığı durumlarda vida ile stabilizasyon da gerçekleştirilebilir.

Çocuklarda stabilizasyon için sıklıkla interspinöz ve sublaminar telleme uygulanır. Bu teknikler hem daha düşük maliyetlidir hem de daha kısa operasyon süresi ve daha düşük komplikasyon oranı nedeniyle tercih edilirler. Ancak telleme uygulanabilmesi için posterior elemanların intakt olması gereklidir. Posterior eleman defekti bulunduğu, her ne kadar küçük çocuklarda kullanımı sınırlı olsa da, lateral kitle, transpediküler ya da transartiküler vidalama uygun bir alternatif olabilir (10). Anterior dekompresyon ve stabilizasyon sabit bir sagittal deformite için nadiren endikedir.

SONUÇ

Klippel-Feil anomalisi özellikle eşlik eden anomalilerin ve risk faktörlerinin bilinmesi ile uygun takip ve tedavi edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Bayraklı F, Guclu B, Yakicier C, Balaban H, Kartal U, Erguner B, Sagioglu MS, Yuksel S, Ozturk AR, Kazanci B, Ozum U, Kars HZ: Mutation in MEOX1 gene causes a recessive Klippel-Feil syndrome subtype. *BMC Genet* 14:95, 2013
2. Clarke RA, Catalan G, Diwan AD, Kearsley JH: Heterogeneity in Klippel-Feil syndrome: A new classification. *Pediatr Radiol* 28:967-974, 1998
3. Clarke RA, Singh S, McKenzie H, Kearsley JH, Yip MY: Familial Klippel-Feil syndrome and paracentric inversion inv (8) (q22.2q23.3). *Am J Hum Genet* 57:1364-1370, 1995
4. Copley LA, Dormans JP: Cervical spine disorders in infants and children. *J Am Acad Orthop Surg* 6:204-214, 1998
5. David KM, Thorogood PV, Stevens JM, Crockard HA: The dysmorphic cervical spine in Klippel-Feil syndrome: Interpretations from developmental biology. *Neurosurg Focus* 6:1-11, 1999
6. Dietz F: Congenital abnormalities of the cervical spine. Weinstein SL (ed), *The Pediatric Spine—Principles and Practice*, ikinci baskı. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins, 2001:239-251
7. Dormans JP: Evaluation of children with suspected cervical spine injury. *J Bone Joint Surg* 84A:124-132, 2002
8. Dormans JP, Drummond DS, Sutton LN, Ecker ML, Kopacz KJ: Occipitocervical arthrodesis in children. *J Bone Joint Surg* 77A:1234-1240, 1995
9. Gundersen CH, Greenspan RH, Glaser GH, Lubs H: The Klippel-Feil syndrome: Genetic and clinical reevaluation of cervical fusion. *Medicine (Baltimore)* 46:491-512, 1967
10. Heller JG, Klekamp JW, Blechner MH: Posterior cervical instrumentation. Emery SE, Boden SD (ed). *Surgery of the Cervical Spine*. Philadelphia: WB Saunders, 2003:52-75
11. Hensiger RN, MacEwen GD: Congenital anomalies of the spine. Rothman RH, Simeone FA (ed). *The Spine*. Philadelphia: WB Saunders, 1982:188-315
12. Herman MJ, Pizzutillo PD: Cervical spine disorders in children. *Orthop Clin North Am* 30:457-466, 1999
13. Juberg RC, Gershanik JJ: Cervical vertebral fusion (Klippel-Feil) syndrome with consanguineous parents. *J Med Genet* 13:246-249, 1976
14. Keynes RJ, Stern CD: Mechanisms of vertebrate segmentation. *Development* 103:413-429, 1988
15. Klippel M, Feil A: The classic: A case of absence of cervical vertebrae with the thoracic cage rising to the base of the cranium (cervical thoracic cage). *Clin Orthop* 109:3-8, 1975
16. Lowry RB, Jabs EW, Graham GE, Gerritsen J, Fleming J: Syndrome of coronal craniosynostosis, Klippel-Feil anomaly, and Sprengel shoulder with and without Pro250Arg mutation in the FGFR3 gene. *Am J Med Genet* 104:112-119, 2001
17. Manaligod JM, Bauman NM, Menezes AH, Smith RJH: Cervical vertebral anomalies in patients with anomalies of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 108:925-933, 1999
18. Oda T, Elkahlon AG, Pike BL, et al: Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 16:235-242, 1997
19. Pizzutillo PD, Woods M, Nicholson L, MacEwen GD: Risk factors in Klippel-Feil syndrome. *Spine* 19:2110-2116, 1994
20. Talwalker VR, Mencia GA: The pediatric spine. Baratz ME, Watson AD, Imbriglia JE (ed), *Orthopaedic Surgery: The Essentials*. New York:Thieme, 1999:711-726
21. Thomsen MN, Schneider U, Weber M, Johannisson R, Niethard FU: Scoliosis and congenital anomalies associated with Klippel-Feil syndrome types I-III. *Spine* 22:396-401, 1997
22. Tracy MR, Dormans JP, Kusumi K: Klippel-Feil Syndrome: Clinical features and current understanding of etiology. *Clin Orthop Relat Res* 424:183-190, 2004
23. Warner WC: Pediatric cervical spine. Canale ST (ed). *Campbell's Operative Orthopaedics*, dokuzuncu baskı. St Louis: Mosby, 1998: 2815-2847