

KLIPPEL–FEIL SINDROMAS – VAIKO NEĮGALUMĄ LEMIANTI RETA ANOMALIJA

Ieva Janulaitytė¹, Augustė Vadišiūtė¹, Danielius Serapinas^{2,3}

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikos, ³Mykolo Romerio universitetas

Raktažodžiai: neįgalumo lygis, Klippel-Feil, genetinis sindromas.

Santrauka

Negalia apima sveikatos sutrikimus ir asmens veiklos apribojimą, pasireiškia kaip kūno funkcijų ar struktūrų pažeidimai, kai kasdienė veikla sukelia sunkumus. Neįgalumo lygis - tai kompleksiskai įvertina sveikatos būklę ir savarankiškumo kasdieninėje veikloje netekimo mastas. Neįgalumo lygis nustatomas vadovaujantis Neįgalumo lygio nustatymo kriterijų ir tvarkos aprašu. Bazinis darbingumas vertinamas atsižvelgiant į asmens sveikatos būklę. Svarbu kuo anksčiau nustatyti asmens neįgalumo lygį, kad būtų laiku suteikta socialinė pagalba. Straipsnyje aptariamas klinikinis atvejis pacientės, kuri pateko į LSMUL Kauno klinikas dėl įtariamo genetinio sindromo. Buvo stebimi fenotipo pakitimai – krūtinės ląstos deformacija, ant nugaros hemangiomos, stuburo skoliozė. Taip pat pasikartojančios kvėpavimo takų infekcijos su obstrukciniu sindromu, buvo diagnozuotas bronchiolitas. Klinikiniai požymiai būdingi Klippel-Feil sindromui, diferencijuota su slaptu spinaliniu disrafizmu. Pateikiami duomenys apie ligos simptomatiką, patogenezę, galimas prognozes ir klinikinį pasireiškimą. Naudota metodika apima literatūros apžvalgą ir klinikinio atvejo analizę.

Įvadas

Negalia pagal Pasaulio sveikatos organizaciją (PSO) apima sveikatos sutrikimus ir asmens veiklos apribojimą, kuri gali pasireikšti kūno funkcijų ar struktūrų pažeidimais, kai kasdienė veikla sukelia sunkumus. Negalia yra kompleksinis reiškinys, atspindintis ryšį tarp asmens kūno požymių ir visuomenės, kurioje jis gyvena, bruožų. Neįgalumo lygis, tai kompleksiskai įvertinas sveikatos būklės, savarankiškumo kasdieninėje veikloje ir galimybių ugdytis netekimo mastas. Neįgalumo lygis nustatomas vadovau-

jantis Neįgalumo lygio nustatymo kriterijų ir tvarkos aprašu. Bazinis darbingumas vertinamas atsižvelgiant į asmens sveikatos būklę: į visas jo darbingumui įtaką darančias ligas, traumas, patologines būkles ir su tuo susijusius organizmo funkcijų sutrikimus. Esminis sunkumas, su kuriuo neįgalieji susiduria kasdien, yra socialinis barjeras. Svarbu kuo anksčiau nustatyti asmens neįgalumo lygį, kad jam būtų suteikta tinkama pagalba bei užkirstas stigmatizacijos procesas visuomenėje.

Darbo tikslas: išanalizuoti klinikinio atvejo, lemiančio vaiko neįgalumą, istoriją ir diferencijuoti diagnozę, remiantis literatūros apžvalga.

Klippel-Feil sindromo apžvalga

Tyrimo metodai. Šiam atvejui ištirti naudota metodika apėmė literatūros apžvalgą ir atvejo analizę.

Klippel - Feil sindromas (toliau KFS) yra retas kaulų vystymosi sutrikimas, charakterizuojamas nenormaliu dvių ar daugiau kaklo slankstelių susijungimu ar suaugimu, šie simptomai yra pastebimi iškart gimus. Išskiriami trys pagrindiniai sindromo bruožai – trumpas kaklas, ribotas galvos sukimas ir žema plaukų linija galvos gale [1-4]. Dažniausiai pacientai turi vieną arba du, mažiau nei pusė pacientų turi visus tris KFS būdingus fenotipinius bruožus. Sindromas apima laidumo sukeltą bei neurosensorinį kurtumą, įgimtas širdies ydas (dažniausiai skilvelių pertvaros ydos), protinį atsilikimą, skeltą gomurį, šonkaulių displaziją, netaisyklingą laikyseną ir skoliozę bei sinkinezę arba veidrodinius judesius. Pacientai su KFS turi pastebimai mažesnę apatinį veido trečdalį ir yra asimetrinio veido be dantų užuomazgų. Sindromo dažnis 1 iš 42000 gimimų, iš kurių sergančiųjų KFS 60 proc. yra moterys [5].

Liga pirmą kartą aprašyta 1912 metais Maurice Klippel ir Andre Feil gydytojų iš Prancūzijos [6]. 1919 metais gydytojas Andre Feil apibūdino 13 klinikinį atvejų ir sudarė 3 grupes pagal simptomų sunkumą [7]. Vėliau, atlikus išsamią analizę, išskirta ir 4-toji grupė (1 lentelė).

Sindromas pasireiškia heterogeniškose grupėse, kurio-

se randamas bent vienas kaklo srities stuburo sklaidos defektas. KFS nustatomas pagal trumpo kaklo požymį. Taip pat šiems žmonėms būdinga žema plaukų linija ant sprando bei riboti kaklo, taip pat ir galvos judesiai.

Sergantiems KFS yra nustatomi visų organizmo sistemų sutrikimai [8]. Kaulų vystymosi sutrikimai gali pažeisti galvos ir stuburo smegenų formavimąsi, dažniausiai simptomai pasireiškia paauglystėje, kai prasideda spartus augimas. Dažnai KFS pacientams sutrinka kvėpavimas ir išsivysto skoliozės sukelta plautinė hipertenzija dėl plaučių tūrio sumažėjimo [9]. Pacientai gali turėti aortos arkos [6], urogenitalinės, kaulų bei raumenų sistemų anomalijas. Simptomai:

- Skoliozė
- *Spina bifida* (įskilas stuburas arba spinalinis disrafizmas)
- Inkstų ir šonkaulių anomalijos
- Skeltas gomuris
- Kvėpavimo problemos
- Širdies ydos
- Žemas ūgis
- Duano sindromas (strabizmas)
- Sindaktilija arba hipoplazinis nykštys
- Neurologiniai sutrikimai
- Nuo sprando besitęsiantis nugaros skausmas
- Klausos sutrikimai
- Inkstų, šonkaulių ir širdies anomalijos

Genetika. Manoma, kad dar vykstant embriono segmentacijai, 3 – 8 nėštumo savaitę, išsivysto KFS. Klippel – Feil sindromas yra užregistruotas OMIM (angl. *Online Mendelian Inheritance in Man*) duomenų bazėje. Nustatyta, kad 1 ir 3 KFS grupės sukelia autosominis recesyvinis paveldėjimas, 2 – autosominis dominantinis. Sindromas diferencijuojamas su Poland sindromu (*m. pectoralis* at-

rofija), spondiloepifizinė displazija ir paveldimu trumpų šonkaulių bei polidaktilijos sindromu. Beveik visi ligos atvejai yra sporadiniai, tačiau svarbu kuo anksčiau pastebėti simptomus ir diferencijuoti ligą. Ligos pasikartojimo dažnis nenustatytas (2 lentelė).

Etiologija. Mokslininkai išklė hipotezę, kad Poland, Klippel-Feil, Meobius (veido ir galūnių paralyžius) sindromų ir izoliuoto *m. pectoralis major* nebuvimas su krūtinės hipoplazija bei Sprengel deformacijos patogenezė yra panašios kilmės. Manoma, kad KFS patogenezėje svarbus embriono aprūpinimas deguonimi, ypač per *a. subclavia* ir arterijomis bei jų šakomis, krauju aprūpinančios stuburo kanalą.

KFS šiuo metu vis dažniau siejama su keliais klinikiniais sindromais [10, 11], įskaitant VAS, Goldenhar sindromą (neišsivysčiusios akys, ausys, lūpos, gomuris) ir galūnių anomalijomis [11, 12]. Mokslininkų grupės nesutaria dėl paveldimumo – remiantis mokslininkės Gunderson tyrimais, KFS yra genetinė liga [13], kai tuo metu Gray įrodė, kad pasikartojimo dažnis yra labai mažas [14].

Diferencinė diagnostika. KFS turėtų būti diferencijuojamas su:

- 1) Wildervanck arba kaklo-akių-ausų sidromu, kuriam būdingas kurtumas,
- 2) įgimta skolioze,
- 3) pofinfekciniu arba nugaros uždegimo sutrikimu, kuriam būdingas slankstelių suaugimas,
- 4) Mayer-Rokitansky-Kaster sindromu, kuriam būdinga skoliozė ir urogenitalinės anomalijos,
- 5) kreivakaklyste – maždaug 20 procentų KFS pacientams būdinga kreivakaklystė,
- 6) Šprengelio (arba Sprengel) deformacija – maždaug 16 procentų KFS pacientams būdinga Šprengelio deformacija, pasireiškianti įgimtu mentės pakilimu (1 pav.).

1 lentelė

Grupė	Fenotipas	Pacientai, %
Klippel – Feil sindromas 1 (KFS – 1)	Klasikinė beakaklystė su visų slankstelių suaugimu	~ 40
Klippel – Feil sindromas 2 (KFS – 2)	Izoliuoti suaugimai. Dažniausiai tarp kaklinių slankstelių C2-C3 ir/ar C5-C6 slankstelių	~ 47
Klippel – Feil sindromas 3 (KFS – 3)	Atskiri krūtininės ir/ar juosmeninės srities slankstelių suaugimai bei riboti kaklo judesiai	~ 13
Klippel – Feil sindromas 4 (KFS – 4)	Slankstelių suaugimas ir akių anomalijos susijusios su Wildervanck sindromu	~ 1

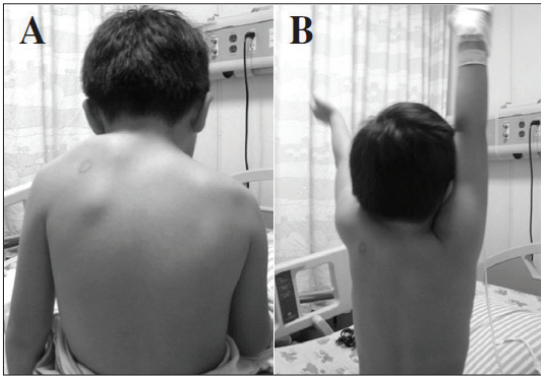
2 lentelė

Tipas	Genas	Lokusas	Paveldėjimas
KFS – 1	<i>GDF6</i>	8q22.1	Autosominis dominantinis, heterozigotuose
KFS – 2	<i>MEOX1</i>	17q21	Autosominis recesyvinis
KFS – 3	<i>GDF3</i>	12p13	Autosominis dominantinis
KFS – 4	Nenustatytas	X chromosoma	Su X-chromosoma susijęs

Prognozė. KFS pacientams prognozė dažniausiai gera. Esant smarkiai skoliozei stuburas tiesinamas chirurgiškai, tačiau lyginant su Ehlers-Danlos sindromo pacientais, kuriems taip pat stebima skoliozė, šis dažnis yra daug žemesnis. Kiek daugiau nei 50 procentų Ehlers – Danlos sindromo pacientams su skolioze atliekama chirurginė intervencija.

Klinikinio atvejo istorija

Pacientė gimė 2014m. sausio 14 d., 3500 g svorio, sėdimine pirmą, buvo atliktas cerazio pjū-



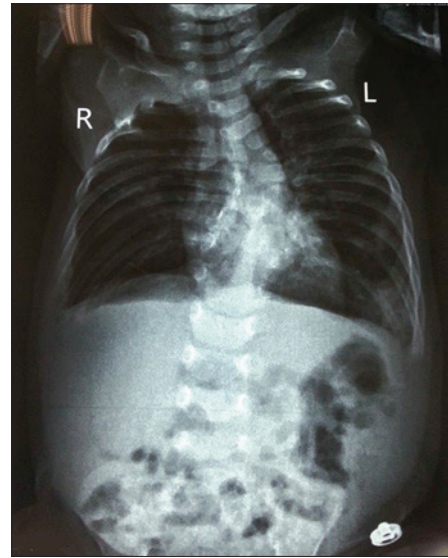
1 pav. Šprengelio (Sprengel) deformacija [15]



2 pav. Vaiko, sergančio Klippel-Feil sindromu, nugara

vis. Nuo 1 mėnesio amžiaus yra stebima Telšių r. sav., dėl asimetriško stuburo – lošė galvą į dešinę pusę. Du kartus po 1 mėnesį gulėjo Telšių ligoninėje stacionare dėl ryškių keterinių reiškinių, obstrukcijos ir dusulio, konsultuota dėl įtariamo VCP ir skubiai atsiųsta į LSMUL KK tolimesniam ištyrimui. Per 4 mėnesius išryškėjo stuburo deformacija ir atsirado dusulys. Stebimos daugybinės stuburo deformacijos Q76 (įgimtos stuburo ir krūtinės ląstos kaulų formavimosi ydos), Q67.5 (įgimta stuburo deformacija), dešinysis hemisindromas. Pradėjo blogiau valdyti dešinę ranką, dešinė koja asimetriškai užsukta, pacientė šios kojos neremia. Ant nugarytės yra disembrioninės stigmos – plaukų kuokšteliai (2 pav.). Panašių požymių turi ir pacientės tėvas. Šeimoje mergaitė trečias vaikas, šeima socialiai remtina, dėl to visa infomacija apie gydymą yra teikiama socialiniam darbuotojui.

2014m. balandžio 25d. LSMUL KK buvo konsultuota gydytojo radiologo ir atlikta torakalinės stuburo dalies



3 pav. Paciento, sergančio Klippel-Feil sindromu, stuburo rentgenograma

tiesinė radiograma. Diagnozuota torakalinės stuburo dalies skoliozė gaubtumu į kairę, netorakalinė stuburo dalies deformacija (slankstelių įgimta patologija) (3 pav.).

2014 m. balandžio 30d. – būklė buvo be neigiamos dinamikos. Valgo patenkinamai, kosėjo, buvo paskirta deguonis per kaukę. Abipus išklausomi drėgni karkalai, pavieniai spO₂ (su o₂) - 96 proc., vidaus organai nepakitę. Bendros apžiūros išvados: širdies veikla ritmiška, tonai aiškūs, ŠSD 138 k./min., pilvas minkštas, papūstas, peristaltika aktyvi. Tuštinimasis ir šlapinimasis nesutrikęs. Patologinės neurologinės simptomatikos nestebima. Atlikti tyrimai: biocheminiai – normos ribose, laktatai, amoniakas – norma, EKG pakitimų nerasta. Ultragarsinio tyrimo duomenys: stambiųjų kraujagyslių padėtis įprastinė. Aortos, plaučių arterijos, dviburis ir triburis vožtuvai nepakitę. Papildoma chorda širdies kairiajame skilvelyje. Ertmės neišplėstos, skilvelių hipertrofijos požymių nėra. Miokardo inotropinė funkcija gera, atvira ovalioji anga. Kepenys homogeniškos, tulžies pūslė, kasa, blužnis – n.y. inkstai įprastinės lokalizacijos, dydžio ir struktūros. Šlapimo pūslė – n.y. Kairiojo plaučio oringumas sumažėjęs, gali būti dėl pneumonijos. Neurosonograma – smegenų vidurinė linija nedislokuota, šoniniai skilveliai normalaus pločio.

2014 m. gegužės 08d. Genetiko konsultacija. Šeiminė anamnezė: prieš nėštumą ir nėštumo metu motina rūkė, tėvas taip pat rūkantis. Genealoginiais duomenimis, motinos sesuo sirgo astma. Pacientės fenotipas - krūtinės ląstos deformacija, ant nugaros dvi hemangiomos su plaukeliais, stuburo skoliozė, asimetriška dešinė koja, kaklas pasuktas

į dešinę. Stuburo rentgenogramoje ryški skoliozė. Klinikiniai požymiai būdingo Klippel-Feil sindromui, diferencijuota su slaptu spinaliniu disrafizmu (esant galimai *spina bifida*). Dėl genetinio sindromo pacientė nusiūsta neįgalumo grupei nustatyti.

Išvados

1. Klippel – Feil sindromas yra itin retas, bendrapopuliacinis dažnis siekia 1 : 40.000 naujagimių. Šis sindromo fenotipas sutrikdo kasdienę veiklą.

2. Patikslinus diagnozę pagal radiologinius tyrimus, stebima skoliozė, įvertinus galvos pasukimo lygį, kvėpavimo sistemos sutrikimus dėl skoliozės užspausto plaučio.

3. Atlikus klinikinio atvejo istorijos analizę, Klippel – Feil sindromas diferencijuotas su Poland, Meobius sindromais, kuriems būdingi panašūs fenotipiniai požymiai.

4. Šeimai sudarytas planas ir rekomenduota kreiptis dėl neįgalumo.

5. Šis atvejis parodo, kad ankstyvas genetinio sindromo išaiškinimas svarbus neįgalumo lygio tiksliam nustatymui.

Literatūra

1. Lagravere MO, Barriga MI, Valdizan C, Saldarriaga A, Pardo JF, Flores M. The Klippel-Feil syndrome: a case report. *Journal* 2004;70(10):685-8.
2. Nagib MG, Maxwell RE, Chou SN. Identification and management of high-risk patients with Klippel-Feil syndrome. *Journal of neurosurgery* 1984;61(3):523-30.
3. Royal SA, Tubbs RS, D'Antonio MG, Rauzzino MJ, Oakes WJ. Investigations into the association between cervicomedullary neuroschisis and mirror movements in patients with Klippel-Feil syndrome. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2002;23(4):724-9.
4. Muzumdar D, Goel A. Posterior cranial fossa dermoid in association with craniovertebral and cervical spinal anomaly: report of two cases. *Pediatric neurosurgery* 2001;35(3):158-61.
5. Boraz RA, Irwin DH, Van Blarcom C. The dental rehabilitation of a patient with Klippel-Feil syndrome and Sprengel's deformity. *Special care in dentistry* : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry 1986;6(1):22-4.
6. Sudhakar AS, Nguyen VT, Chang JB. Klippel-Feil syndrome and supra-aortic arch anomaly: a case report. *The International journal of angiology* : official publication of the International College of Angiology, Inc 2008;17(2):109-11.
7. Patel PR, Lauerman WC. Maurice Klippel. *Spine*. 1995; 20 (19):2157-60.
8. Naikmasur VG, Sattur AP, Kirty RN, Thakur AR. Type III Klippel-Feil syndrome: case report and review of associated craniofacial anomalies. *Odontology / the Society of the Nippon Dental University* 2011;99(2):197-202.

9. Suga K, Motoyama K, Hara A, Kume N, Matsunaga N, Kametani R, et al. Respiratory failure and pulmonary hypertension associated with Klippel-Feil syndrome. *Annals of nuclear medicine* 1999;13(6):441-6.
10. Lowry RB. The Klippel-Feil anomalad as part of the fetal alcohol syndrome. *Teratology* 1977;16(1):53-6.
11. Schilgen M, Loeser H. Klippel-Feil anomaly combined with fetal alcohol syndrome. *European spine journal* : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society 1994;3(5):289-90.
12. Neidengard L, Carter TE, Smith DW. Klippel-Feil malformation complex in fetal alcohol syndrome. *American journal of diseases of children* 1978;132(9):929-30.
13. Gunderson CH, Greenspan RH, Glaser GH, Lubs HA. The Klippel-Feil syndrome: genetic and clinical reevaluation of cervical fusion. *Medicine* 1967;46(6):491-512.
14. Gray SW, Romaine CB, Skandalakis JE. Congenital fusion of the cervical vertebrae. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1964;118:373-85.
15. Siu KK, Ko JY, Huang CC, Wang FS, Chen JM, Wong T. Woodward procedure improves shoulder function in Sprengel deformity. *Chang Gung medical journal* 2011;34(4):403-9.

KLIPPEL – FEIL SYNDROME - RARE, CONGENITAL DISABELING CHILD ANOMALY

I. Janulaitytė, A. Vadišiūtė, D. Serapinas

Key words: disability, Klippel-Feil, genetic syndrome.

Summary

Disability includes health problems and personal activity restriction affects body functions or structures violations. Level of disability is a complex assessment of health status and self-loss in daily activities. Degree of disability is determined according to the level of disability determination criteria and procedure description. Basic working capacity assessed by reference to person's health status. It is important the early detection of level of disability that would help in time.

Discusses the clinical case of a patient who came to LUHS Hospital Kaunas Clinics for suspected genetic syndrome. Patients phenotypic changes - chest deflection, spinal hemangioma and vertebral scoliosis. As well as recurrent respiratory tract infections with obstructive syndrome and bronchiolitis. Clinical features characteristic of Klippel-Feil syndrome, differentiated with occult spinal dysraphism. Provided data about disease symptoms, pathogenesis, diagnosis and the possible clinical manifestations. This case report contains a literature review of other reported cases and case analysis.

Correspondence to: dserapinas@gmail.com

Gauta 2014-11-03