

CASO CLINICO

SINDROME DE KLIPPEL-FEIL CON AGENESIA DE VAGINA, FISTULA RECTOVULVAR Y ECTRODACTILIA PRESENTACIÓN DE UN CASO

KLIPPEL-FEIL SYNDROME WITH ABSENT VAGINA, RECTO VULVAR FISTULA AND ECTRODACTYLY A CASE REPORT

Dr. Javier Luna Orosco*, Dra. Ximena Aguilar Mercado **, Dra. Ana Rada Tarifa **, Dra. Erika Lafuente Alvarez**, Dr. Segundino Ortega***, Dr. Juan Carlos Astulla ****, Dr. Dayler Patiño*****

RESUMEN

Se describe el caso de una paciente de 19 años de edad con malformaciones congénitas múltiples propias del Síndrome de Klippel-Feil, con ectrodactilia de dedo medio en mano derecha, y ausencia de vagina con fístula recto vulvar, resuelta quirúrgicamente *per prima* sin colostomía temporal derivativa. Tratándose de un caso esporádico, se revisaron antecedentes bibliográficos que permiten compararlo con casos similares

reportados para su clasificación y determinación de tipo de herencia.

PALABRAS CLAVE:

Síndrome de Klippel-Feil. Malformaciones. Ectrodactilia. Agenesia vaginal. Fístula recto vulvar.

ABSTRACT

This is the case of a nineteen-year-old woman, with Klippel-Feil syndrome with multiple congenital malformations such as ectrodactylism of the right hand middle finger, absent vagina with recto vulvar fistula, treated by surgery *per prima*, without derivative temporal colostomy. Being a sporadic case, bibliographical data were consulted in order to allow comparison with similar cases

reported so as to classify this particular case as well as determining its hereditary type,

KEY WORDS

Klippel-Feil Syndrome. Malformations. Ectrodactylism Absent vagina., Recto vulvar fistula

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Klippel-Feil (SKF) es una condición etiologicamente heterogénea con ocurrencia esporádica, con modos de herencia autosómica dominante y autonómica recesiva. La incidencia de este síndrome es de 1 en 42 000 r.n.v, con predominancia en el sexo femenino¹. Se manifiesta clásicamente con cuello corto, palmeado; limitación

de movimientos de la cabeza y cuello, e implantación baja de cabellos. La fusión de vértebras cervicales es el único dato constante. Los movimientos de cuello menos afectados son la flexión y extensión, siendo los mas limitados los de los planos laterales y de rotación. Los pacientes con el tipo II de fusión vertebral, Cuadro # 1, que es el más frecuente y la forma menos grave, pueden tener apariencia normal o casi normal. Se han reportado otras anomalías relacionadas^{2,3} Cuadro # 2.

La historia natural de esta entidad puede provocar síntomas neurológicos entre la 2^{da} y 3^{ra} décadas de la vida, como consecuencia de la alteración occipito cervical, inestabilidad cervical, enfermedad degenerativa articular o del disco. Aquellos con fusión

* Jefe Unidad de Cirugía General, Hospital de Clínicas

** Investigador, Instituto de Genética, Facultad de Medicina UMSA

*** Jefe de Enseñanza e Investigación, Hospital de la Mujer

**** MRI, Cirugía General, Hospital de Clínicas

*****MRIV, Urología, Hospital de Clínicas

del interés espacio de la columna cervical superior tienen mayor probabilidad de presentar problemas neurológicos. Por tanto el seguimiento lleva implícito una vigilancia radiológica, para la detección temprana de inestabilidad vertebral o escoliosis, al igual que la pesquisa de probables cambios degenerativos.

En el SKF se deben considerar los siguientes diagnósticos diferenciales: síndrome de Wildervank, síndrome de Turner, síndrome de Noonan, Asociación MURCS, síndrome de Diamond-Blackfan, Espectro oculo- aurículo- vertebral y displasia espándilo costal.²

Los estudios de Clarke y cols.⁴ de una familia con SKF, mostraron un patrón de herencia autosómico dominante, con cosegregación de una inversión pericéntrica inv(8) (q22.2q23.3). A partir de este hallazgo se ha sugerido que el gen SGM1 está localizado en uno de los puntos de rotura de la inversión y al mismo tiempo se ha estudiado la posible asociación de SKF^{1-2,4} con mutaciones en el PAX1⁵. Estudios en ratones transgénicos muestran que los genes Pax son reguladores importantes durante la organogénesis del ojo, oreja, nariz, músculos del miembro, riñón, columna vertebral y cerebro. El gen Pax1 humano está mapeado en el cromosoma 20p11.2. La trisomía y monosomía de este locus han sido asociados con anomalías vertebrales.

Los genes Pax son una familia altamente conservada de genes de control de desarrollo que codifican factores de transcripción. Estos genes se clasifican en subfamilias de acuerdo a su organización genómica, las secuencias de sus dominios y su patrón de expresión. Tienen un papel importante en el patrón de formación durante la embriogénesis y las mutaciones en estos genes, han sido asociadas con mutaciones espontáneas en ratones y enfermedades humanas congénitas. Los genes Pax muestran una alta homología entre humanos y ratones, de ahí que su asociación en las secuencias de Pax1 es importante en el estudio de genes involucrados en el desarrollo del KFS.⁵

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Mujer de 19 años de edad, procedente de la localidad de Rurrenabaque - Departamento del Beni, que acude con nota de transferencia por eliminación incontrolada de heces fecales a través de la hendidura vulvar durante la defecación, amenorrea primaria, deformidad e impotencia funcional de mano

derecha y dificultad para los movimientos cervicales de rotación. Colabora fácilmente con el interrogatorio, no existiendo señales que hagan suponer deficiencia mental, trastornos neurológicos o alteraciones psíquicas. Los hallazgos del examen físico fueron los siguientes: Desarrollo pondo estatural por debajo del percentil 5, asimetría facial, implantación baja de cabellos y rotación posterior de ambos pabellones auriculares. Cuello corto, ancho y asimétrico, escoliosis cervicodorsal, tortícolis, clavícula derecha de menor longitud y asimetría de región supraclavicular y escapular derecha con elevación de la escápula y el hombro correspondientes (Secuencia de Sprengel), Fotografía # 1: A, B, C, D, G, ectrodactilia en mano derecha, Fotografía # 1: E, F, surco hallux en ambos pies. Al examen genital y proctológico se constata ausencia de vagina y fístula recto vulvar de 4 x 3 cm., con orificio anal continente y perineo preservado, cuya porción anterior se extiende a manera de un puente revestido de piel normal, entre el orificio anal y la horquilla de la vulva. Fotografía # 2: 1

Los estudios radiológicos simples frontal y lateral de columna cervical, reportan: "importantes cambios degenerativos así como conformación ósea mostrando vértebras en bloque con afectación de todos los agujeros de conjunción y osteoporosis. Diagnóstico: vértebras en bloque congénito, espondiloartrosis deformante".

El colon y recto por enema baritado, señaló: "Recto.- Ampolla rectal de forma y calibre normales. Bordes de apariencia normal. Sin embargo; apenas introducido el contraste a la ampolla rectal; se observa paso de contraste abundante a vagina por donde se elimina. Sigmoide y marco cólico: normales. (Fístula recto vaginal).

La ecografía de abdomen y pelvis fue normal. Utero poco visible solamente fondo de tamaño reducido. Riñón izqdo de difícil ubicación y valoración por interposición del colon y gases: tamaño reducido corteza disminuida y senos de distribución difusa. El riñón derecho no se encuentra en su posición anatómica normal y se lo ubica a la derecha y por encima de la vejiga: mide 100x80 mm con distorsión de los senos aumento del espesor cortical y ap. Dilatación del uréter proximal. Recto aumentado de tamaño con heces en su interior. (riñón derecho de posición pelviana deformado, riñón izqdo. de tamaño reducido con senos alterados, útero atrófico). Figura # 1h.

El cultivo de linfocitos de sangre periférica todas las células analizadas tienen cariotipo 46 XX, no se observaron alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales.

Radioinmunoanálisis hormonal con valores normales.

Se practicó cierre de fístula recto vulvar sin colostomía temporal derivativa, mediante sobreposición de planos mucosos suturados con la técnica de Lauenstein.⁶ De inicio se secciona el contorno del rodete fibroso que delimita el orificio fistuloso, separando dos colgajos mucosos que corresponderán a pared rectal y pared vaginal, respectivamente. Fotografía # 2: 2, 3, 4, 5. Sutura del orificio de mucosa rectal en dos planos con puntos separados de plegamiento mucoso sin paso de la aguja por el lumen rectal. Sutura del orificio de mucosa vaginal en un solo plano con igual técnica. Fotografía # 2: 6. A la conclusión de la intervención se comprueba obturación completa del orificio fistuloso sin estenosis de ampolla rectal, y conformación de neovagina. Fotografía # 2: 7, que permite la introducción horizontal de dos dedos, con una profundidad de 5 cm. Buena evolución postoperatoria, habiéndose administrado nutrición parenteral y antibioticoterapia durante 5 días. A los 14 días la paciente es dada de alta con buena cicatrización tisular de la región operatoria y hábito intestinal defecatorio regular.

DISCUSIÓN

La presentación del Síndrome de Klippel-Feil es poco frecuente y no se conocen comunicaciones previas en nuestro medio. Las malformaciones congénitas de nuestra paciente, han sido descritas en los casos que reporta la literatura médica internacional, incluidas la ausencia de vagina y fístula recto vulvar, como malformaciones ocasionales.^{1-4,6}

Por las características radiológicas cervicales, nuestro caso pertenece al Tipo II de SKF (fusión C5, C6 y C7), por tanto tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Sin embargo, la ectrodactilia es un hallazgo variable en SKF, que podría incluirse en el grupo de malformaciones en extremidades superiores, Cuadro # 2, correspondiente más bien a una malformación no genética cuando es unilateral de aparición rara⁷. La presencia de alteraciones sistémicas y esqueléticas es frecuente, se asocia con: escoliosis en el 60% de los casos, anomalías renales en el 35%, deformidad de Sprengel en el 30%, hipoacusia en el 30%, sincinesias en el 20% y anomalías cardíacas en el 15% de los pacientes.¹

Bajo el punto de vista quirúrgico, los resultados obtenidos fueron satisfactorios, con cierre completo de la fístula sin que hubiera sido necesario practicar una colostomía temporal derivativa.

Cabe mencionar que la paciente de nuestro estudio presenta cariotipo normal, situación que no excluye

CUADRO # 1
CLASIFICACIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME DE KLIPPELFEIL

TIPOS MORFOLÓGICOS DE FUSIÓN VERTEBRAL	
Tipo I	Fusión masiva de vértebras cervicales y torácicas superiores.
Tipo II	Fusión de 1 ó 2 interespacios, principalmente de C2 y C3 ó C5 y C6 (incluye hemivértebras, fusión Atlanto-occipital y otras malformaciones vertebrales).
Tipo III	Es una combinación de fusión cervical y torácica baja o lumbar.
Tipo IV	Fusión de vértebras cervicales, torácicas superiores, lumbosacras o ambas.

Fuente: Elaboración Propia en base a ^{1,2 y 3}

alguna alteración génica. Para correlacionar la clínica observada es importante mencionar a los genes Pax, los cuales pertenecen a una familia que participa en el desarrollo y diferenciación de órganos importantes.

McGaughran y col. estudiaron las mutaciones del gen PAX1 humano, para determinar si la haploinsuficiencia de PAX1 juega algún rol en SKF, donde se muestra que las mutaciones en este gen no son la causa de todos los casos de SKF, pero no excluyen a PAX1 como gen candidato para algunos casos. Existe una gran posibilidad de que PAX1, juegue un papel importante en la patogénesis de

SKF, sea en forma aislada o en conjunto con otros factores genéticos o medioambientales.⁵

Finalmente, por ausencia de sintomatología auditiva que se presenta en SKF con sordera y agenesia vaginal, concluimos que nuestro caso pertenece a SKF de tipo II, habiéndose recomendado a la paciente, seguimientos por radiología de la evolución de las malformaciones cervicales, controles de audiometría y controles hormonales para prevenir o detectar de manera temprana futuras complicaciones.

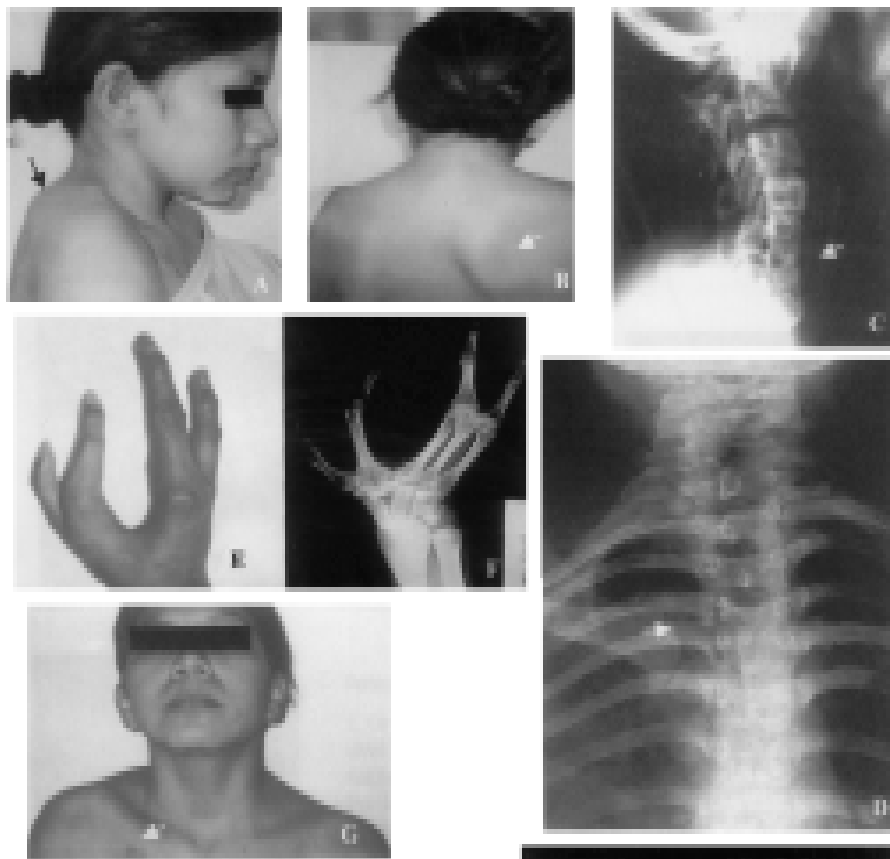
CUADRO # 2

***FUSIÓN, C2 – C3: AUTONÓMICA DOMINANTE, **FUSIÓN C5 Y C6: AUTONÓMICA RECESIVA.
(VER CLASIFICACIÓN CUADRO # 1)**

SÍNDROME DE KLIPPEL FEIL	CASO REPORTADO	SKF, SORDERA CONDUCTIVA Y AGENESIA VAGINAL
Triada clásica: Cuello corto, palmeado; limitación de los movimientos de la cabeza y cuello, implantación baja de cabellos.	+	+
SNC: Meningocele, encefalocele, malformación de Arnold-Chiari, siringomielia, hidrocefalia, microcefalia.	-	-
Cráneo facial: Asimetría, hipertelorismo, coloboma, nistagmus, parálisis de los rectos, ptosis palpebral, paladar hendido.	Rotación posterior de ambos pabellones auriculares.	+
Oído : Hipoacusia conductiva, sensorial o mixta, osículos malformados.	(no evaluada por audiometría, ausencia de síntomas)	Sordera Conductiva, malformación de los huesos temporales y osículos.
Tórax: <i>Pectus carinatum o excavatum.</i>	-	-
Corazón: Defectos cardiacos congénitos, Defecto septo ventriculares.	-	-
Gastrointestinal: Duplicación o atresia de colon, megacolon.	-	-
Columna: Fusión de vértebras cervicales, Hemivertebbras, Agenesia sacra, escoliosis, xifosis, espina bífida, secuencia de Sprengel.	Fusión de vértebras cervicales, Hemivertebbras, escoliosis, xifosis, secuencia de Sprengel, osteoporosis, espondiloartrosis deformante.	+

Sist. Urinario: Malformaciones renales y de vías urinarias.	Riñón ectópico.	Riñón ectópico, agenesia renal.
Genitales: Agenesia de útero o vagina, útero rudimentario o bicorne, trompas de Falopio ausentes o hipoplásicas.	Agenesia de vagina, útero rudimentario, fístula recto vulvar.	Agenesia de vagina.
Extremidades: Malformaciones en extremidades superiores	Ectrodactilia mano derecha.	-
Desarrollo pondo estatural: Talla Baja	+	+
Herencia : * C2 – C3: AD; **C5 y C6: AR	Fusión C5 y C6: AR	Desconocida

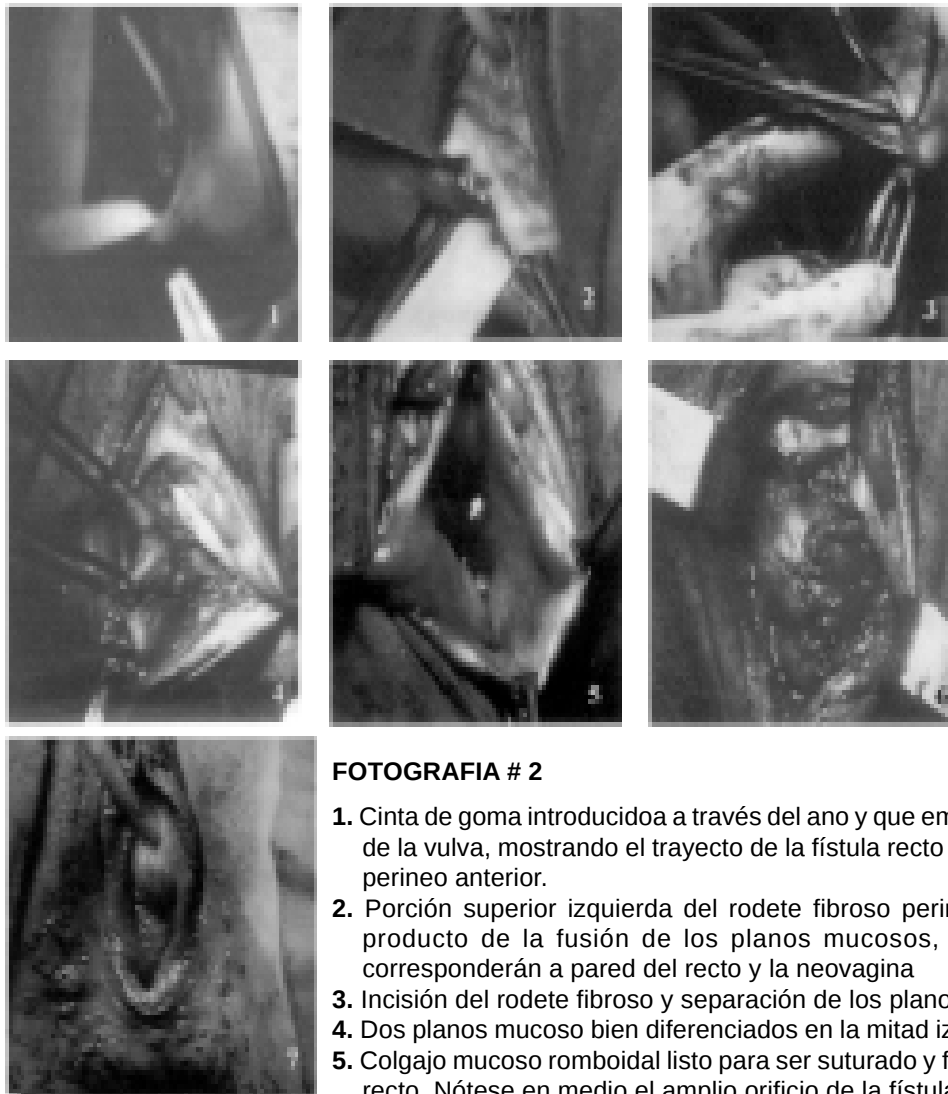
Fuente: Elaboración Propia en base a (1,2 y 3)



FOTOGRAFIA # 1

- A, B, D.** Secuencia de Sprengel.
C. Fusión de C5, C6, C7.
E y F. Ectrodactilia.
G. Escoliosis.
H. Ecografía que muestra la hipoplasia uterina





FOTOGRAFIA # 2

1. Cinta de goma introducida a través del ano y que emerge a nivel de la horquilla de la vulva, mostrando el trayecto de la fístula recto vulvar con indemnidad del perineo anterior.
2. Porción superior izquierda del rodete fibroso perimetral al orificio fistuloso, producto de la fusión de los planos mucosos, que una vez separados corresponderán a pared del recto y la neovagina
3. Incisión del rodete fibroso y separación de los planos musculosos.
4. Dos planos mucoso bien diferenciados en la mitad izquierda del decolamiento.
5. Colgajo mucoso romboidal listo para ser suturado y formar la pared anterior del recto. Nótese en medio el amplio orificio de la fístula.
6. Fístula cerrada mediante sutura a puntos separados en tres planos sobrepuestos de mucosa.
7. Aspecto final de la reparación. se observa el orificio de la neovagina por debajo de la tuberosidad determinada por el orificio uretral y la emergencia de la sonda Foley.

Fuente: Elaboración propia.

REFERENCIAS

1. McKusick V. Mendelian Inheritance in Man a Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. 12th ed. Johns Hopkins University Press. Baltimore and London, 2000.
2. Guízar Vázquez J J, Zafrá de la Rosa G F. Diagnóstico de Síndromes Genéticos. Editorial Manual Moderno. México DF. 1999. 58; 240-3.
3. Jones. Smiths Recognizable Patterns of Human malformation. 5th edition. Philadelphia: Editorial W.B.Saunders Company, 1998.
4. Clarke Ra, Singh S, McKenzie H, Kersley J H, Yip M Y. familial Klippel Feil syndrome an para centric inversion inv (8)(q22.2q23.3). Am J Hum Genet 1995;57:1364-70.
5. McGaughan JM, Oates A, Donnai D, Read AP and Tassabehji M. Mutations in PAX1 may be associated with Klippel-Feil syndrome. European Journal of Human Genetics (2003) 11, 468-74.
6. Fargas M. Tratado de Ginecología Tomo II (114-6) 3^a ed. Barcelona: Gustavo Gili - Editorial, 1918.
7. Komak U, Mundlos S. Genetic Disorders of the Skeleton: A Developmental Approach. Am J Hum Genet 2003; 73:447-4.