

Síndrome de Klippel-Feil y vitíligo: Presentación clínica de dos enfermedades

Klippel-Feil syndrome and vitíligo. Clinical presentation of two diseases

German Guerrero Oliva^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9275-3303>

Ximena Trejo-Ortega¹ <https://orcid.org/0000-0002-1528-9797>

Martha Alejandra Morales Sánchez² <https://orcid.org/0000-0002-1180-6750>

Fermín Jurado Santa Cruz² <https://orcid.org/0000-0002-8371-3916>

María Luisa Peralta Pedrero² <https://orcid.org/0000-0003-0301-1955>

¹Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México.

²Unidad de investigación. Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”. Ciudad de México.

*Autor para la correspondencia: germanguerrerooliva7@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Desde el primer reporte del Síndrome de Klippel-Feil no se ha dado importancia a la valoración de comorbilidades dermatológicas en este síndrome, las cuales por su naturaleza podrían coincidir en procesos patogénicos similares. México es el segundo país con mayor incidencia de vitíligo, su principal característica es la aparición de manchas acrómicas en la piel.

Objetivo: Reportar caso inhabitual de Síndrome de Klippel-Feil y vitíligo.

Presentación de caso: Paciente femenina de 27 años de edad, quien acude al Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” por referir aumento de manchas acrómicas de vitíligo en piel de piernas y brazos. La paciente fue diagnosticada a los 12 años de edad con vitíligo por un dermatólogo particular a través de examen clínico. También presentaba dolor

lumbar crónico y fatiga. El dolor crónico y la fatiga aumentaron al pasar los años. A los 27 años el dermatólogo la refirió al Hospital Infantil de México “Federico Gómez”. Donde le realizaron a la paciente pruebas diagnósticas por imagen para Síndrome de Klippel-Feil, confirmando el diagnóstico.

Conclusiones: La presentación clínica del Síndrome de Klippel-Feil y vitíligo reportado en este caso fomenta el énfasis de la clínica dermatológica por parte de especialidades ajenas a la dermatología. El vitíligo es una enfermedad etiopatogénicamente compleja. El estudio de las comorbilidades existentes en el vitíligo podría ampliar los elementos necesarios para su mayor comprensión.

Palabras clave: síndrome de Klippel-Feil; vitíligo; clínica dermatológica.

ABSTRACT

Introduction: Since the first Klippel-Feil syndrome report, no importance has been taken to the evaluation of dermatological comorbidities in this syndrome, which by their nature could coincide in similar pathogenic processes. Mexico is the second country with the highest incidence of vitiligo, its main characteristic is the appearance of acromic spots on the skin.

Objective: To report the unusual clinical presentation of Klippel- Feil syndrome and vitiligo.

Case presentation: 27-year-old female patient who attends to Dermatological Center "Dr. Ladislao de la Pascua" referring increase of acromic vitiligo spots on legs and arms skin. The patient was diagnosed at the age of 12 with vitiligo by a private dermatologist, through a clinical examination. She also had chronic lumbar pain and fatigue. Chronic pain and fatigue increased over the years. At the age of 27, the dermatologist referred her to Hospital Infantil de México “Federico Gómez” where they performed diagnostic imaging tests for Klippel-Feil syndrome, confirming the diagnosis.

Conclusions: The clinical presentation of Klippel-Feil syndrome and vitiligo reported in this case promotes the emphasis on dermatological clinic by specialists outside dermatology. Vitiligo is an etiopathogenically complex disease, the study of existing comorbidities in vitiligo could expand the elements needed for its greater understanding.

Keywords: Klippel-Fei síndrome; vitiligo; dermatological center.

Recibido: 14/06/2021

Aceptado: 05/04/2022

Introducción

El vitíligo afecta entre el 0,5 al 2 % de la población mundial.⁽¹⁾ México es el segundo país con mayor incidencia de vitíligo de acuerdo a datos estadísticos de los años 2008 y 2011 y ocupa entre el tercer y quinto lugar entre todas las dermatosis.

El vitíligo puede aparecer en cualquier edad aunque es común entre los 10 a 30 años de edad. Afecta a todas las razas se presenta por igual en hombres y mujeres.⁽¹⁾ Tiene como característica principal la formación de manchas o parches acrómicas, por pérdida de melanina en la piel y / o mucosas. En las manchas es común que no se encuentre melanocitos. Al clasificar clínicamente al vitíligo, se puede estudiar como vitíligo segmentario y no segmentario, además según la actividad de la enfermedad puede clasificarse como progresivo o estable.⁽¹⁾

El síndrome de Klippel-Feil es una enfermedad congénita del grupo de las denominadas malformaciones de la unión o charnela craneocervical. Se caracteriza por la fusión de 2 o más vértebras cervicales. La frecuencia del síndrome de Klippel-Feil ha sido estimada en 1 de cada 42 000 individuos.⁽²⁾

El síndrome de Klippel-Feil es más frecuente en el sexo femenino que en el masculino con una relación de 1,5 a 1,6 mujeres por cada hombre.⁽³⁾ Dicho síndrome es una enfermedad clínica compleja que puede acompañarse de afectación ósea y visceral.

Clínicamente cursa con implantación baja del cuero cabelludo, platibasia y fusión de vértebras cervicales (que limita la movilización cervical), es causa frecuente de cervicalgia.⁽⁴⁾

En la fusión tipo I se presenta una soldadura total de las vértebras cervicales hasta las superiores dorsales. En el tipo II se localiza una o dos vértebras, generalmente acompañadas de fusión occípito-atlantoidea y de hemivértebras. El tipo III se asocia la fusión cervical a un trastorno similar a un nivel dorsal o lumbar, y en el tipo IV hay fusión cervical, torácica superior, dorsal inferior o lumbar.⁽⁵⁾

En la literatura médica es común encontrar el reporte de este síndrome el cual suele acompañarse con otras comorbilidades de sistema óseo o cardiovascular. Los casos en los que se acompaña de una enfermedad dermatológica se encuentran en menor número. El objetivo de este trabajo fue reportar la presentación clínica inhabitual del Síndrome de Klippel-Feil y vitíligo.

Este caso clínico fue aprobado por el comité de ética del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” para su publicación. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos personales de pacientes y que se solicitó consentimiento informado a la paciente para su publicación la cual acepto.

Presentación del caso

Paciente femenina, 27 años de edad, quien acude al Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” por referir aumento de manchas acrómicas de vitíligo en piel de piernas y brazos. En cuanto a sus antecedentes, la paciente fue diagnosticada a los 12 años de edad con vitíligo por un dermatólogo particular a través de examen clínico. Presentaba también dolor lumbar crónico y fatiga.

El dolor crónico y la fatiga aumentaron al pasar los años por lo que el dermatólogo la refirió al Hospital Infantil de México “Federico Gómez”. En dicho Hospital a los 27 años de edad se realizaron pruebas diagnósticas por imagen para Síndrome de Klippel-Feil, confirmando con las pruebas de imagen el diagnóstico.

En dichas radiografías se observó escoliosis cervicodorsal, hemivértebras y espacio intervertebral estrecho (Fig. 1).



Fig. 1 – Radiografía 16. simple A-P de tórax con escoliosis cervicodorsal (flechas azules), hemivertebbras y espacio intervertebral estrecho (círculo rojo).

Rectificación cervical, espacio intervertebral significativamente estrecho y fusión de cuerpo vertebral adyacentes C4 y C5, así como escoliosis lumbar (Fig. 2).

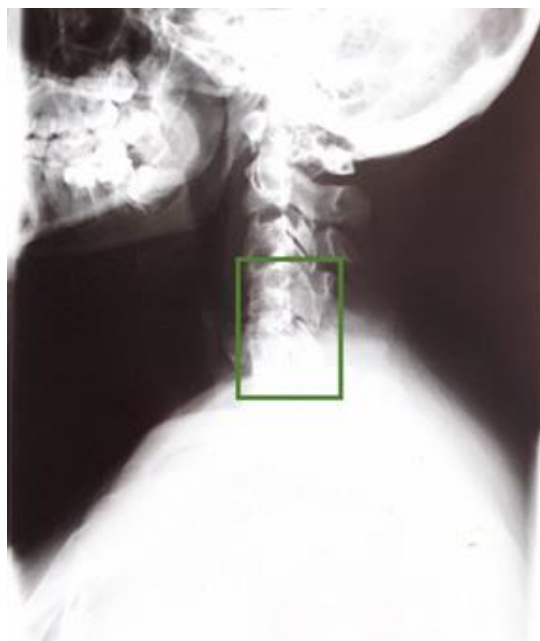


Fig. 2 – Radiografía lateral de espina cervical donde se encuentra rectificación cervical, espacio intervertebral significativamente estrecho y fusión de cuerpo vertebral adyacentes C4 y C5 (recuadro verde).

Al momento del interrogatorio clínico la paciente refiere encanecimiento prematuro desde los 20 años de edad. Niega fenómeno de Koebner.

Como parte de sus antecedentes familiares menciona un familiar con vitíligo en tercer grado (tío materno). Niega también antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes o enfermedades tiroideas. Niega exposición a sustancias químicas, traumatismos físicos en piel, o exposición significativa a luz solar.

En la exploración física, se detecta implantación baja del cabello posterior, cuello corto (Fig. 3), leve limitación de la movilidad del cuello, microtia bilateral grado I, con hipoacusia profunda derecha, contractura a nivel de trapecio y esternocleidomastoideo bilateral, sensibilidad con hipoestesia a nivel de C4 lado derecho, sin reflejos patológicos de estiramiento muscular.

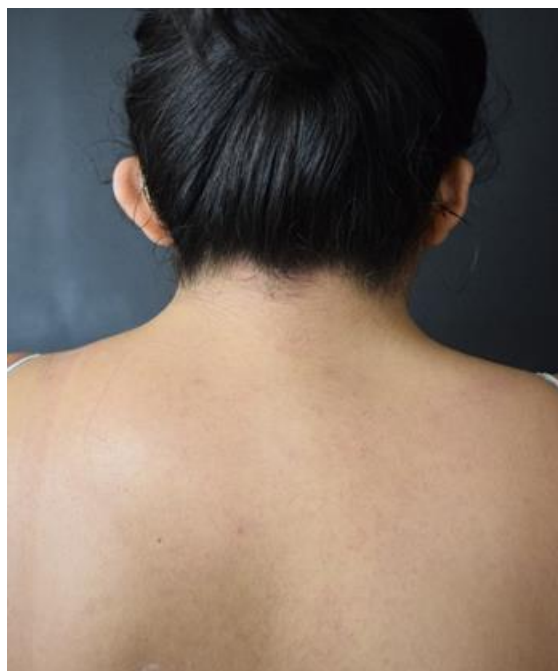


Fig. 3 – Vista posterior, línea de implantación de cabello baja y cuello corto.

A la movilización articular de hombros se palpa crepitación y subluxación, así como en codos al realizar flexo extensión. Fototipo escala de Fitz Patrick de 5, topografía de manchas afectando extremidades superiores, tronco, extremidades inferiores, pies y manos. (Figs. 4 y 5) puntaje de extensión de vitíligo (VES) con valor de 2.84, puntuación del índice de área de

vitíligo (VASI) con valor de 8.25, con puntaje de 20 en el instrumento de calidad de vida específico para vitíligo (VitiQoL). Refiere cuatro meses de tratamiento con meladinina. La meladinina la aplica en manchas de vitíligo y posteriormente expone la piel tratada a una fuente luminosa solar por 10 minutos, dos veces por semana. Consume ocasionalmente *Cannabis sativa* desde hace 3 años.



Fig. 4 – Manchas acrómicas en zona de fricción con topografía en extremidades inferiores.



Fig. 5 – Manchas acrómicas en manos.

Discusión

Aunque pueden encontrarse diferentes casos sobre síndrome de Klippel-Feil, son escasos aquellos en donde se reporten padecimientos dermatológicos de forma conjunta.

En la prevalencia de comorbilidades en el Síndrome de Klippel-Feil se encuentran las alteraciones cardíacas, neurológicas, oftalmológicas, malformaciones espinales, gastrointestinales, genitourinarias y de tejido conectivo.⁽⁶⁾ Al buscar en la literatura médica casos clínicos del Síndrome de Klippel-Feil y enfermedades dermatológicas solo se encuentra aquellos en los que los pacientes cursan con dermatosis pustular erosiva⁽⁷⁾ y cutis marmoracea-telangiectasia congénita.⁽⁸⁾

La poca importancia por los padecimientos dermatológicos y falta de conocimiento en la identificación de las dermatosis por parte de médicos tratantes de otras especialidades, pueden ser las circunstancias por los que no se encuentren reportes de síndrome de Klippel-Feil y enfermedades dermatológicas de este tipo, en la literatura médica.

En cuanto a los pacientes con vitíligo, es bien conocido que estos y sus familiares tienen un mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes, entre las que se encuentran: enfermedades autoinmunes tiroideas, alopecia areata, halo nevus, enfermedad de Addison, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, dermatomiositis, esclerodermia, psoriasis, anemia perniciosa, tiroiditis de Hashimoto y enfermedades inflamatorias del intestino (evento poco frecuente).⁽¹⁾

El vitíligo es una enfermedad con rasgos poligénicos. Los genes tienen importancia por su participación en pasos para la génesis de algunas enfermedades, en el vitíligo participan en la fisiopatología relacionada con el estrés celular y la respuesta inmune alterada.⁽¹⁾

De igual forma el síndrome de Klippel-Feil corresponde a una alteración genética. Es un padecimiento autosómico dominante con penetrancia reducida y expresividad variable. En la literatura médica el análisis cromosómico de Síndrome de Klippel-Feil revela un cariotipo normal, algunos casos son dominantes ligados al cromosoma X, y un gran número de casos son esporádicos.⁽³⁾

Durante el proceso de desarrollo embrionario para la formación de estructuras, se requiere de migración celular y quimiotaxis, procesos esenciales.⁽⁹⁾ Se forma la cresta neural en los extremos dorsales del epitelio neural, dando lugar a células migratorias que colonizan un amplio rango de tejidos embrionarios que dan lugar a diferentes nichos celulares, entre ellos neuronas y células de la glía del sistema nervioso periférico; melanocitos y células mesenquimales que forman cartílagos craneofaciales, huesos, dermis, tejido adiposo y células del músculo liso.⁽⁹⁾ Alrededor de las 6 semanas de gestación, los precursores de los melanocitos, los melanoblastos, migran a varios destinos, la migración se encuentra mediada por la expresión del antígeno de diferenciación melanocítica (MD-Ag) HMB-45/ gp100 o expresión conjunta del MD-Ag MART-1 y del factor de transcripción MITF (Factor de transcripción asociado a macroftalmia).^(10,11)

En cuanto al Síndrome de Klippel-Feil existe una alteración en la migración del tejido mesodérmico y ectodérmico en el momento de la formación de los discos cervicales y el desarrollo de otros órganos y sistemas, en el mismo tiempo embriogénico, entre la tercera y cuarta semana de desarrollo embrionario.⁽¹²⁾ En general, los investigadores médicos creen

que el síndrome ocurre cuando el tejido del embrión que normalmente se desarrolla en vértebras separadas no se divide correctamente. Aunque el síndrome puede ser causado por una combinación de factores genéticos y ambientales, en varios casos se han encontrado mutaciones en al menos tres genes: *GDF6*, *GDF3* y *MEOX1*.⁽¹³⁾

Clínicamente los pacientes con vitíligo pueden tener afectación en el oído interno de forma similar a los pacientes con Síndrome de Klippel-Feil,⁽¹⁾ situación que se relaciona con el proceso embrionario de ambas estructuras.

En el Síndrome de Klippel-Feil, la hipótesis de la secuencia considera una alteración inicial del tubo neural primitivo, lo que explica la frecuente asociación de síntomas neurológicos.⁽³⁾

La relación entre vitíligo y el síndrome de Klippel-Feil probablemente este centrada en los orígenes del tubo neural, debido a la fisiopatogenia del síndrome y el origen filogénico neural de los melanocitos, aunque no se encuentran reportes en la literatura que mencionen esta asociación.

Conclusiones

La presentación clínica de Síndrome de Klippel-Feil y vitíligo, reportado en este caso, fomenta el énfasis en la clínica dermatológica por parte de especialidades ajenas a la dermatología. La búsqueda de asociación entre trastornos osteomusculares genéticos y otras enfermedades toma con poca relevancia a la dermatología, siendo en muchas ocasiones subvalorada.

El vitíligo es una enfermedad etiopatogénicamente compleja, que sigue tomando interés en el ámbito genético, con búsqueda de piezas clave para poder descifrar cada uno de los elementos que desarrollan esta enfermedad y el estudio de las comorbilidades existentes en vitíligo podría ampliar los elementos necesarios para su mayor comprensión.

Referencias bibliográficas

1. Guerrero Oliva G, Trejo Ortega X, Peralta Pedrero ML, Pérez Montesinos G, Morales Sánchez MA, Jurado Santa Cruz F. Patogénesis de vitíligo. Teoría autoinmune. Rev Cent Dermatol Pascua. 2020 [acceso 15/06/2022];29(2-3):61-76. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2020/cd202c.pdf>
2. Muzumadar D, Goel A. Posterior Cranial Fossa Dermoid in Association with Craniovertebral and Cervical Spinal Anomaly: Report of Two Cases. *Pediatr Neurosurg*. 2001;35(3):158-61. DOI: <https://doi.org/10.1159/000050412>
3. de Rubens Figueroa J, Zepeda Orozco G, González Rosas A. Síndrome de Klippel-Feil: una enfermedad musculoesquelética, con malformaciones cardiovasculares asociadas. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2005 [acceso 14/06/2022];62(5):348-55 Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462005000500009&lng=es
4. García Pérez R, García Moreno R. Un caso de cervicalgia crónica: el Síndrome de Klippel-Feil. *SEMERGEN*. 2011;37(1):45-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2010.02.012>
5. McGaughan JM, Kuna P, Das V. Audiological abnormalities in the Klippel-Feil syndrome. *Arch Dis Child*. 1998;74(4):352-5. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.79.4.352>
6. Nouri A, Patel K, Evans H, Saleh M, Kotter MRN, Heary RF, *et al*. Demographics, presentation and symptoms of patients with Klippel-Feil syndrome: analyses of a global patient reported registry. *Eur Spine Journal*. 2019;28(10):2257-65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00586-019-06084-0>
7. Shimada R, Masu T, Haramizu H, Aiba S, Okuyama R. Infantile erosive pustular dermatosis of the scalp associated with Klippel-feil syndrome. *Acta Dermato-Venereologica*. 2010;90(2):200-1. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555-0802>
8. Tubbs RS, Smyth MD, Wellons JC, Blount JP, Oakes WJ. Cutaneous manifestations and the Chiari I malformacion. *Pediatric Neurology*. 2003;29(3):250-2. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(03\)00220-0](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(03)00220-0)

9. Aris M. Origen del melanocito normal y maligno. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2009 [acceso 15/06/2022];43(3):333–7. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v43n3/v43n3a07.pdf>
10. Gleason BC, Crum CP, Murphy GF. Expression patterns of MITF during human cutaneous embryogenesis: evidence for bulge epithelial expression and persistence of dermal melanoblasts. J Cutan Pathol. 2008;35(7):615–22. DOI: <https://doi.org/10.1111%2Fj.1600-0560.2007.00881.x>
11. Algom M, Schleinger Z. Porlapse of the mitral valve in Klippel-Feil syndrome. Chest. 1981;79(1):127–8. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.79.1.127b>
12. Allsopp GM, Griffiths S, Sgouros S. Cervical disc prolapse in childhood associated with Klippel-Feil Syndrome. Childs Nerv Syst. 2001;17(2):69-70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s003810000377>
13. Franzen D, Schulte B, Beyer D, Neidel J, Koebke J, de Vivie R. Klippel-Feil syndrome associated with aortic coartation. Br Heart J. 1976;38(11):1220-1. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1054-8807\(02\)00187-4](https://doi.org/10.1016/s1054-8807(02)00187-4)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.