



Universidad
Zaragoza

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**LA COLUMNA VERTEBRAL, ALTERACIONES
CONGÉNITAS DEL RAQUIS CERVICAL:
EL SÍNDROME DE KLIPPEL-FEIL**

AUTOR

Gabriela Játiva Guerra

DIRECTOR

Juan de Dios Escolar Castellón

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA E HISTOLOGÍA HUMANAS

Junio 2015

ÍNDICE

Resumen	Página 1
Introducción	Página 2
Material y métodos	Página 4
Recuerdo anatómico	Página 5
Embriología	Página 8
Estado actual del tema	Página 19
– Diagnóstico diferencial	Página 21
– Síndrome de Klippel-Feil	Página 22
Conclusión	Página 28
Bibliografía	Página 29

RESUMEN

La columna vertebral es una estructura de vital importancia. Además de servir como soporte estructural y permitir movimiento, constituye un conducto seguro para el paso de los elementos neurales. Embriológicamente, una compleja cascada de eventos en los que participan genes, vías de señalización y procesos metabólicos debe tener lugar para formar adecuadamente las estructuras musculoesqueléticas. Cualquier alteración en alguno de esos eventos puede originar anomalías congénitas vertebrales, pudiendo verse afectados también órganos y sistemas cuya formación coincide en el mismo periodo de tiempo.

La prevalencia de las alteraciones congénitas de la columna cervical es difícil de establecer puesto que muchas de ellas son asintomáticas. Su etiología no se ha esclarecido completamente, sin embargo, investigaciones recientes apuntan a un origen multifactorial. La importancia de alteraciones concretas como el síndrome de Klippel-Feil, que implica la fusión congénita de dos o más vértebras cervicales, radica en su presentación. Puede abarcar desde un simple hallazgo radiológico a síntomas neurológicos que pueden manifestarse en forma de cervicalgia crónica, compresión medular o lesiones medulares graves ante traumatismos menores. Una vez detectada cualquier alteración de la columna cervical es importante realizar tanto una historia clínica como una exploración neurológica en profundidad para identificar signos de compromiso neurológico o anomalías en otros sistemas. El manejo debe adaptarse a cada paciente con el objetivo de evitar alteraciones neurológicas y mantener una amplitud de movimiento adecuados.

Palabras clave: Columna vertebral, unión craneocervical, segmentación, Klippel-Feil, fusión congénita

ABSTRACT

The spine is a vital structure. Its function includes not only structural support and movement but it also serves as a conduit for safe passage of the neural elements. Embryologically, a detailed cascade of events, involving genes, signaling pathways and metabolic processes, must occur to result in the proper formation of the musculoskeletal structures. Alterations in these embryologic steps can result in congenital abnormalities of the spine. Other body systems forming at the same time can be affected as well.

The prevalence of congenital cervical spinal anomalies is difficult to quantify due to many of these anomalies are asymptomatic. Its etiology is not fully understood, however, recent researches point to a multifactorial origin. The importance of specific disorders such as Klippel-Feil syndrome, which involves the congenital fusion of two or more cervical vertebrae, is due to its presentation. This syndrome can be present as a simple radiological finding or accompanied by neurological symptoms that may manifest as chronic neck pain, spinal cord compression or spinal cord injury after minor trauma. Once detected, an in-depth history and a neurologic examination should be performed to reveal signs of neurological compromise or abnormalities in other body systems. Management should be tailored to the specific patient with the objective of maintaining full neurologic function as well as adequate range of motion of the cervical spine.

Keywords: spine, craneocervical joint, segmentation, Klippel-Feil, congenital fusion

INTRODUCCIÓN

La columna vertebral o raquis constituye un eje óseo que desempeña una triple función, proporciona soporte estructural, provee protección al sistema nervioso al formar un conducto seguro para el paso de los elementos neurales y permite movimientos en todos los planos del espacio ¹.

Aunque su misión sea proporcionar protección y soporte, la columna vertebral no es un tallo rígido. Se encuentra integrada por una serie de piezas, las vértebras que, articuladas entre sí, proporcionan al conjunto de la estructura una gran amplitud de movimientos.

Embriológicamente, el desarrollo de la columna vertebral comienza durante la 3ª semana de gestación con la formación de un disco trilaminar a partir de un disco embrionario bilaminar y culmina hacia los 25 años de vida, al soldarse los anillos epifisarios al cuerpo vertebral, completándose de esta manera el proceso de osificación ².

Durante el desarrollo embrionario debe tener lugar una compleja cascada de eventos para lograr una formación adecuada tanto de las estructuras musculoesqueléticas como de los elementos neurales. La alteración de cualquiera de estos eventos podría afectar a la formación o segmentación de la columna vertebral así como a otras estructuras cuyo desarrollo embrionario tiene lugar al mismo tiempo ².

La prevalencia de anomalías congénitas de la columna cervical es difícil de cuantificar ya que muchas de estas anomalías son asintomáticas, encontrándose en muchos casos como un hallazgo incidental en una prueba radiológica solicitada por cualquier otro motivo. Se estima que un 5% de los fetos presenta algún tipo de anomalía vertebral ³.

El propósito del presente trabajo es aportar una descripción general de la formación embriológica de la columna vertebral además de realizar una revisión de la literatura médica actual sobre las principales malformaciones de la unión craneocervical, en particular de la primera alteración vertebral descrita, el Síndrome de Klippel-Feil.

La importancia de este cuadro concreto, caracterizado por la unión de dos o más vértebras cervicales, radica en el compromiso de la estabilidad cervical que se origina al obligar a los segmentos adyacentes a desarrollar una hipermovilidad compensatoria. La sobrecarga estructural que se produce gracias a esta compensación se manifiesta principalmente en forma de cervicalgia de larga duración. Asimismo, las alteraciones anatómicas cervicales de estos pacientes predisponen a la aparición de lesiones neurológicas graves tras traumatismos de carácter leve⁴.

Teniendo en cuenta que la cervicalgia constituye un motivo de consulta muy frecuente tanto en atención primaria como en los servicios de urgencias⁴ es fundamental llevar a cabo una adecuada exploración que permita distinguir un cuadro banal de la primera manifestación de un síndrome específico como el que se pretende describir.

MATERIAL Y MÉTODOS

Como punto de partida, y teniendo como objetivo llevar a cabo una correcta descripción anatómica de las estructuras que forman la columna vertebral así como del proceso embriológico que da lugar a su desarrollo, se procedió a la consulta de cuatro obras bibliográficas descriptivas de la Anatomía Humana^{5,6,7,8} y de cuatro referidas a la Embriología Humana y a la Biología del Desarrollo^{2,9,10,11,13}. Asimismo, con el fin de desarrollar de una manera más detallada ciertos aspectos moleculares en la formación de los somitas se consultó cinco artículos referentes a este apartado^{9,12,14,15,17}.

Más adelante, se realizó la búsqueda de fuentes de información sobre las malformaciones de la unión craneocervical y el síndrome concreto que se pretende desarrollar en la presente revisión, el síndrome de Klippel-Feil. Para ello, como primer paso, se consultó las páginas web de tres asociaciones que reúnen una serie de recursos tanto informativos como de otro tipo ya sea sobre este síndrome en particular o sobre varias malformaciones craneocervicales cuyo enlace se presenta más abajo.

- FEDER, Federación Española de Enfermedades Raras

http://www.enfermedades-raras.org/index.php?option=com_content&view=article&id=3100&idpat=226

- AEMC, Asociación Española de Malformaciones Craneocervicales

http://www.aemc-chiari.com/index.php?option=com_content&view=article&id=56:kippelfeil&catid=39:patologias&Itemid=89

- Klippel-Feil Syndrome Alliance

<http://kfsalliance.org/>

Tras ello, se procedió a la búsqueda de artículos publicados en la literatura médica sobre estas malformaciones. Puesto que se pretendía encontrar aquellos que aportasen una información fiable, relevante y actualizada, dicha búsqueda se llevó a cabo a través de Pubmed y ScienceDirect, utilizándose finalmente un total de 10 artículos divididos entre revisiones sistemáticas y reportes de casos.

RECUERDO ANATÓMICO DE LA COLUMNA VERTEBRAL

La columna vertebral, constituida por 33 a 35 vértebras, está dividida en cinco regiones. Consta de 7 vértebras en la región cervical, 12 en la región torácica, 5 en la región lumbar, 5 en la región sacra y de 4 a 6 en la región coccígea. Estas cifras están sujetas a diversas variaciones, siendo estas más frecuentes a medida que se desciende desde las vértebras cervicales hasta el cóccix⁶.

La longitud del raquis varía con la talla del individuo. Es, en término medio, de 73 a 75 cm en el hombre y de 60 a 65 cm en la mujer. Esta longitud disminuye en la vejez, como consecuencia del aplastamiento de los discos intervertebrales⁵.

La columna vertebral no es rectilínea. Describe cuatro curvaturas en el plano sagital (lordosis cervical, cifosis torácica, lordosis lumbar y cifosis sacra) y una, muy poco marcada, en el plano frontal⁶.

Estas curvaturas varían con la edad, el recién nacido sólo presenta una curvatura torácica, que es cóncava anteriormente. Cuando el niño comienza a enderezar la cabeza se forma la curvatura cervical y cuando empieza a mantenerse de pie y a caminar se dibuja la curvatura lumbar⁶.

Aunque existen diferencias regionales entre las vértebras, toda vértebra comprende: un cuerpo vertebral, un arco vertebral, un agujero vertebral, una apófisis espinosa, apófisis transversas y apófisis articulares⁶.

En cada una de las regiones del raquis, las vértebras presentan características específicas de la región en cuestión. Dichas características se hallan especialmente definidas en las vértebras que ocupan la porción media de la región y se modifican en los extremos de ésta, de tal manera que el paso de un tipo de vértebra a otro es gradual⁶.

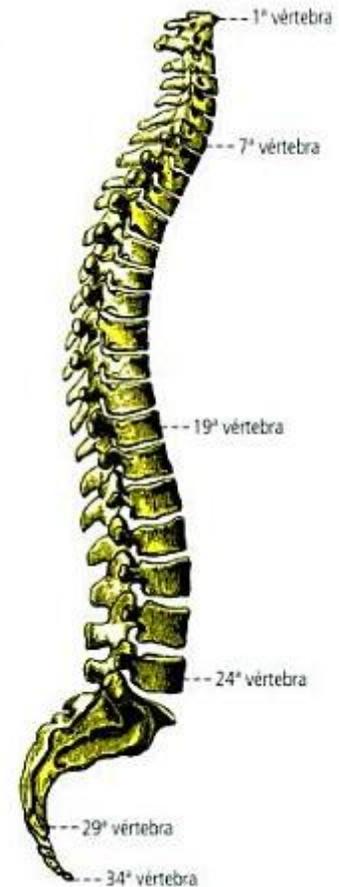


Fig. 1. Vista lateral derecha de la columna vertebral. (Tomado de Latarjet).

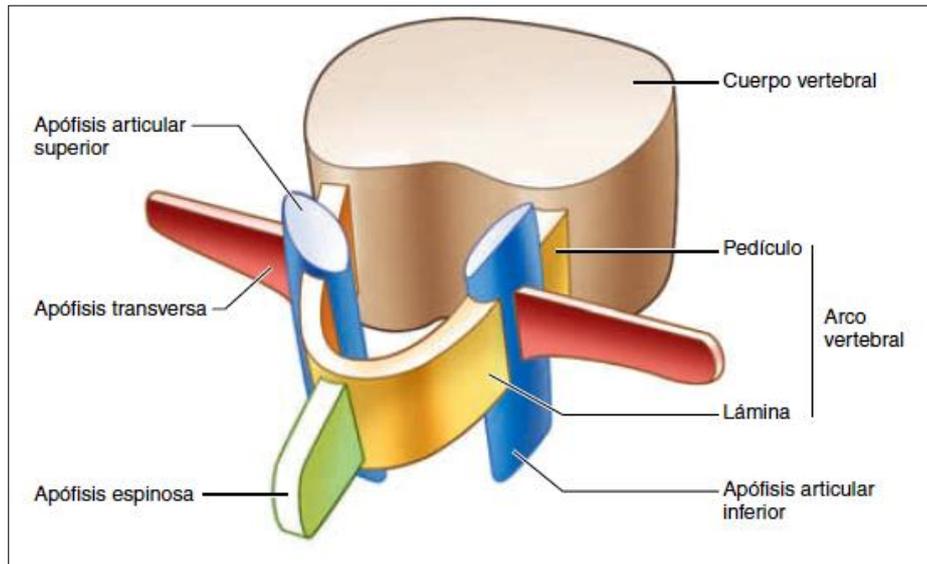


Fig. 2. Vértebra tipo (Tomado de Pró)

Las vértebras se articulan entre sí para formar un todo único que haga compatible la estabilidad con la movilidad¹.

En general, cada vértebra se halla articulada con la vecina por medio de tres articulaciones. Por un lado la articulación entre los cuerpos vertebrales, que se establece a través del disco intervertebral. Por otro, la doble articulación que se realiza a través de las apófisis articulares⁷.

Entre cada dos cuerpos vertebrales se dispone una almohadilla fibrocartilaginosa, el disco intervertebral, formado por un núcleo pulposo (vestigio de la notocorda) rodeado de un anillo fibroso⁵.

Adicionalmente, por encima y por debajo del disco y en la zona central de los cuerpos vertebrales se hallan unas placas de cartílago hialino por donde, gracias a un mecanismo de difusión, se realiza la mayor parte de la nutrición del disco⁷.

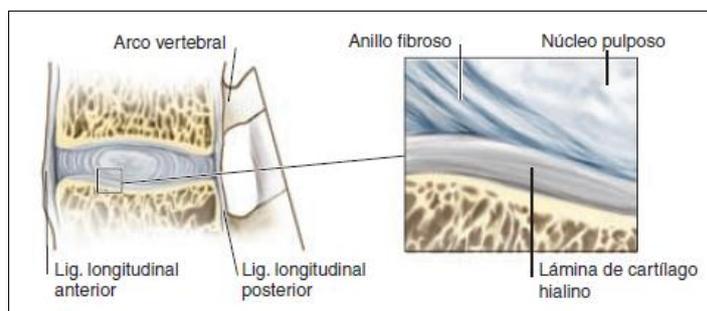


Fig. 3. Corte sagital medio de un disco intervertebral (Tomado de Pró)

→ **MOVILIDAD RAQUÍDEA**

Desde un punto de vista dinámico, la columna vertebral en conjunto permite movimientos de flexoextensión, inclinación lateral y de rotación. Estos movimientos son la expresión de la suma de los movimientos de los distintos segmentos motores de la columna¹.

Aunque la amplitud individual de los movimientos entre las vértebras adyacentes es reducida, la suma de éstos produce un gran rango de movilidad. La amplitud total de los movimientos de la columna vertebral es de aproximadamente 110° para la flexión, 140° para la extensión, 75° para la inclinación lateral y 90° para la rotación⁸.

El grado de amplitud de los movimientos entre las vértebras varía en las diferentes regiones, siendo más amplios en las regiones cervical y lumbar¹.

La amplitud está condicionada por la elasticidad de los discos intervertebrales, la disposición de las carillas de las apófisis articulares, la consistencia de los ligamentos y la relación con las costillas. También varía entre los individuos y disminuye progresivamente con la edad⁷.

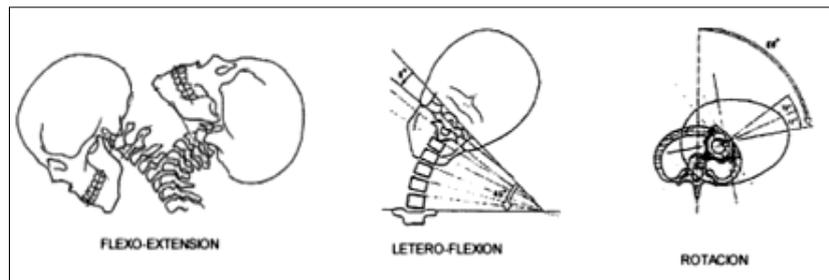


Fig.4. Movimientos del raquis cervical (Tomado de Ricard)

Movimiento	Cervical	Dorsal	Lumbar	TOTAL
FLEXIÓN	40°	20°	60°	110°
EXTENSIÓN	75°	25°	35°	140°
INCLIN. LATERAL	35°	30°	20°	75°
ROTACIÓN	50°	35°	5°	90°

Tabla 1. Resumen de la amplitud de los movimientos del raquis (Basado en Kapandji)

DESARROLLO EMBRIOLÓGICO DE LA COLUMNA VERTEBRAL

Al inicio de la tercera semana, el embrión entra en el periodo de gastrulación donde a partir del disco bilaminar se forma un disco plano formado por las tres capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo. Es entonces cuando comienza el desarrollo del plan corporal básico y se establece la orientación axial^{2,9}.

El eje craneocaudal del disco trilaminar está definido por la localización de la línea primitiva. Debido al patrón de migración celular a través de ésta y a su regresión hacia el extremo caudal del embrión, se establece una maduración craneocaudal. Esta polarización se caracteriza al principio por la formación de la notocorda y más tarde por la aparición de la placa neural, por inducción de la notocorda sobre el ectodermo dorsal¹⁰.

Más tarde, en la placa neural aparece un surco neural longitudinal que está rodeado por los pliegues neurales. La fusión de estos pliegues forma el tubo neural, es decir, el primordio del sistema nervioso central⁹.

Después de atravesar la línea primitiva, las células mesodérmicas se desplazan lateralmente entre el ectodermo y el endodermo formando una capa continua de células mesenquimatosas. A ambos lados de la notocorda, el mesodermo se diferencia en tres áreas principales: paraaxial, intermedio y lateral^{2,9}.

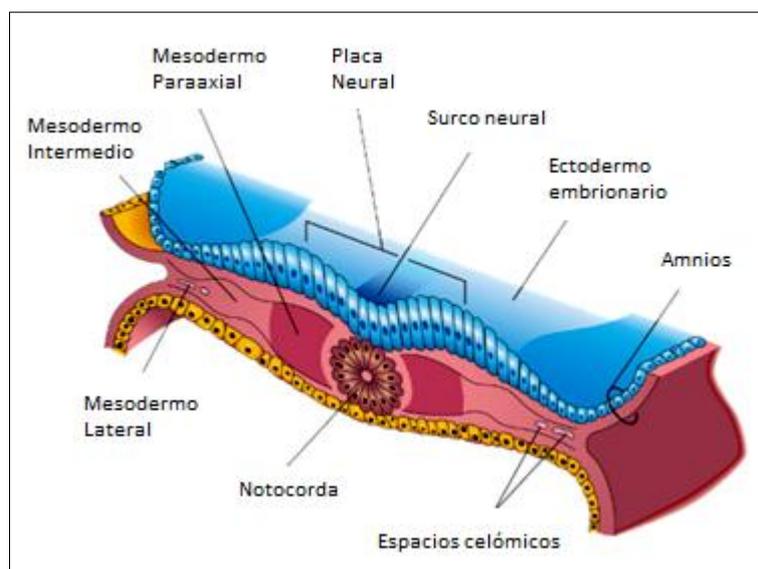


Fig.5. Sección transversal de un embrión de aproximadamente 18 días en la que se ilustra el mesodermo paraaxial a partir del cual se forman los somitas.(Tomado de Moore)

En la localización más cercana al tubo neural se encuentra el mesodermo paraaxial que para el final de la quinta semana de gestación habrá dado lugar a 42-44 somitas. En la parte lateral del mesodermo paraaxial se sitúa el mesodermo intermedio que formará el sistema urogenital. Finalmente se sitúa el mesodermo lateral que formará la mayor parte de los tejidos de la pared corporal, la pared del sistema digestivo y los miembros^{2,10}.

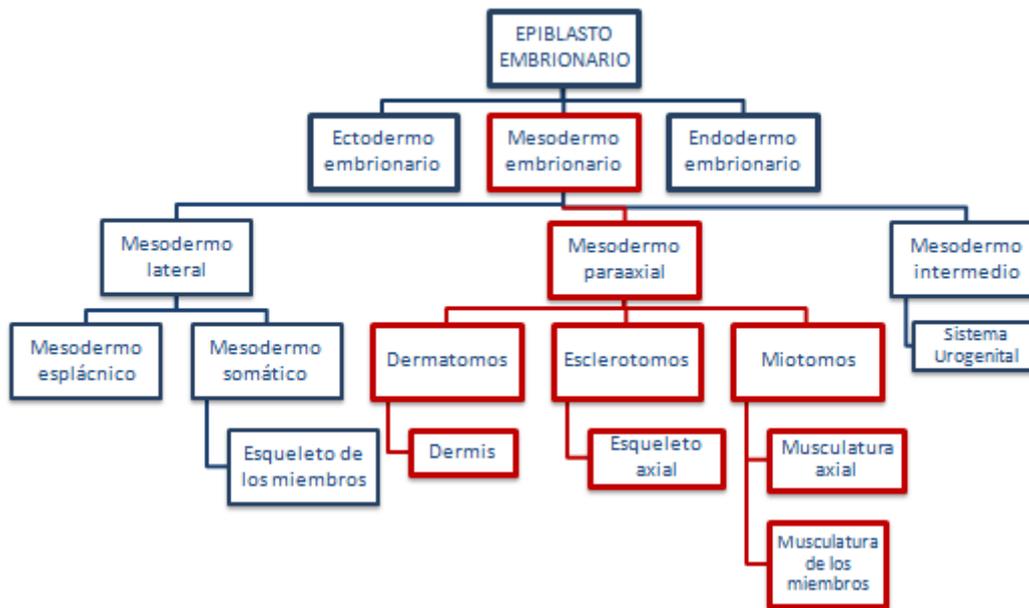


Fig. 6. Diagrama que muestra la formación de órganos y tejidos del embrión a partir del mesodermo embrionario (Basado en Carlson)

→ DESARROLLO DE LOS SOMITAS

La división de los embriones vertebrados en segmentos repetidos, denominados hoy en día somitas, fue apreciada ya en 1672, cuando Marcello Malphigi describió embriones de pollo en estadios tempranos de desarrollo en su obra *De Ovo Incubato*. Se apreció rápidamente que la presencia de somitas es una característica compartida de todos los embriones de los vertebrados¹².

Aunque los somitas son estructuras transitorias, son extremadamente importantes en la organización del patrón segmentario de los embriones de vertebrados pues determinan las rutas migratorias de las células de la cresta neural y de los axones de los nervios espinales¹¹.

El primer paso significativo de la somitogénesis es la segmentación del mesodermo paraaxial. Al final de la tercera semana de gestación, el mesodermo paraaxial está organizado en segmentos. Estos segmentos, conocidos como somitómeros, aparecen primero en la región cefálica del embrión. Cada somitómero está formado por células mesodérmicas dispuestas en espirales concéntricas^{2,13}.

A partir de la región occipital y hacia la región caudal, los somitómeros se organizan en somitas. Los somitómeros se compactan y se agrupan mediante la formación de un epitelio y finalmente se separan del mesodermo paraaxial presomítico para formar somitas individuales. El primer par de somitas (que se forma a expensas del octavo par de somitómeros) aparece en la región cervical del embrión cerca del vigésimo día de desarrollo^{10,12,13}.

Cada pocas horas, el par de somitómeros con localización caudal respecto a los somitas formados en último lugar se transforma en un nuevo par de somitas, y aparece una nueva pareja de somitómeros en el extremo caudal del mesodermo paraaxial, cerca del nódulo primitivo¹⁰.

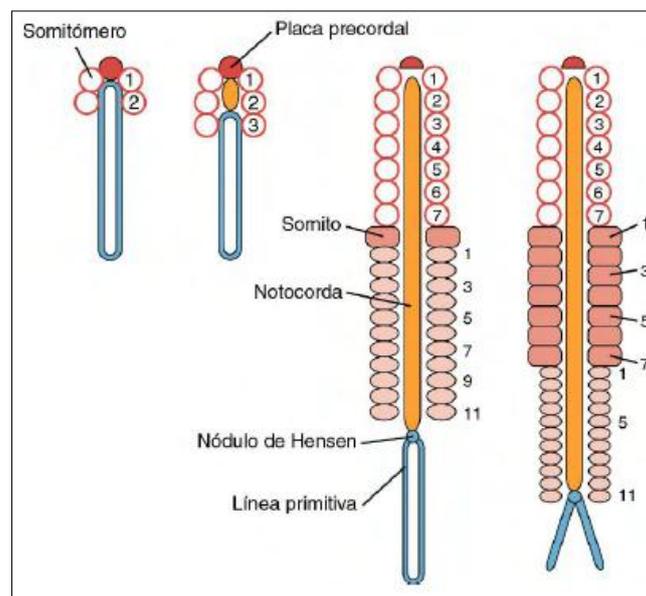


Fig. 7. Relación entre los somitómeros y los somitas en el embrión. (Tomado de Carlson)

Los somitómeros craneales (*círculos blancos*) adquieren su configuración a lo largo del nódulo de Hensen hasta que se han formado 7 pares. Por debajo del séptimo somitómero, los somitas (*rectángulos*) se forman a partir de los somitómeros caudales (*óvalos*).

Los primeros 4 o 5 pares de somitas, los craneales, se incorporan a la región occipital, los 8 pares siguientes, los cervicales, formarán la región cervical. Los 12 pares de somitas dorsales, formarán las vértebras torácicas, así como los huesos, músculos estriados y dermis del tórax¹⁰.

Los 5 somitas lumbares formarán las estructuras de la columna lumbar y los músculos y tegumentos de las paredes del abdomen. A continuación, se disponen los 5 somitas sacros que formarán el hueso sacro y las estructuras asociadas. Los somitas restantes formarán parte del desarrollo de la cola del embrión, incluyendo la diferenciación del coxis¹⁰.

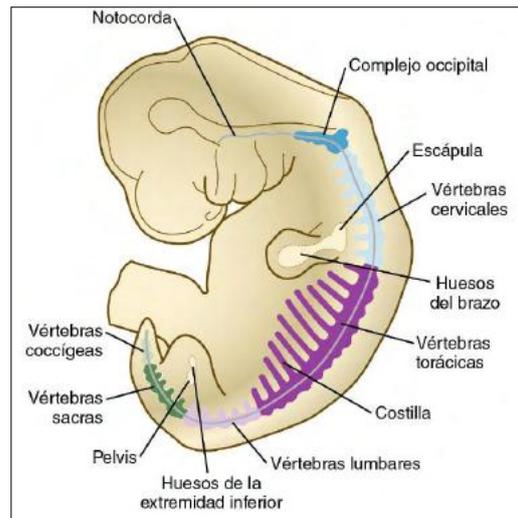


Fig. 8. Representación de un embrión humano de 9 mm de longitud. (Tomado de Moore) Primordios cartilaginosa a los que darán lugar los somitas.

Control de la formación de los somitas

La formación de los somitas a partir del mesodermo paraaxial es un proceso complejo que implica diversos niveles de control molecular y modificaciones en el comportamiento de las células del mesodermo paraaxial^{10,14}.

- Vía de señalización Notch

Aunque el mecanismo que controla la periodicidad de la formación del somita no se entiende completamente, dos de los agentes clave en este proceso son la vía de señalización de Notch y proteínas *WNT*¹¹. Se ha demostrado que las mutaciones que afectan la señalización de Notch son responsables de la formación vertebral anómala en ratones y humanos¹⁴.

La señal de Notch determina el lugar de formación del somita controlando una cascada de expresión génica que finalmente separa los tejidos. Estos genes son expresados de un modo cíclico y funcionan como un "reloj" de segmentación autónoma^{11,15}.

Uno de esos genes es *Hairy1* que es expresado de un modo dinámico, primero en la porción caudal de cada somita y más tarde en la capa segmentaria presomítica de una manera cíclica y parecida a una onda^{10,16}.

Esta expresión es detectada primero en la región más caudal del mesodermo presomítico que se mueve a medida que se forma cada somita. La interferencia de esta señal lleva a la formación de un límite anormal del somita¹².

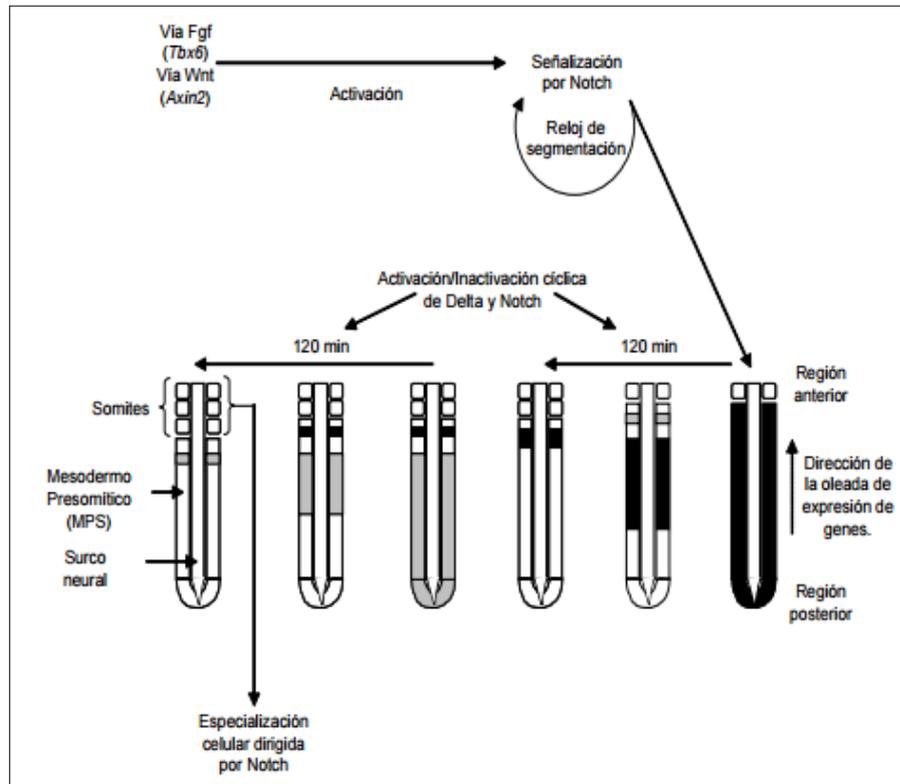


Fig.9. Funcionamiento del reloj de segmentación en el mesodermo presomítico (MPS) del embrión de ratón. (Tomado de Patiño)

La acción combinada de las vías Wnt y Fgf activa la vía Notch, lo cual propicia que en las células receptoras estimuladas se inicie la expresión de factores de transcripción específicos. Estos factores llevarán a las células a un destino celular determinado, por medio de mecanismos inhibitorios o inductivos. La expresión continua y en oleadas de factores de transcripción ocurre desde la región posterior del MPS. La señal se debilita conforme alcanza la región anterior del MPS (representado en negro y gris).

El número total de somitas que se forman y el ritmo de dicha formación es constante en cada especie. Sin embargo, estos valores varían razonablemente entre una especie y otra, de esta manera, un somita se forma cada 2 horas en ratones, cada 90 minutos en pollos, cada 30 minutos en peces cebra y cada 4-6 horas en la especie humana¹².

Como los somitas aparecen con una periodicidad definida es posible determinar adecuadamente la edad del embrión durante esta etapa temprana del desarrollo contando el número de somitas^{2,9,13}.

Edad aproximada (días)	Nº de somitas
20	1-4
21	4-7
22	7-10
23	10-13
24	13-17
25	17-20
26	20-23
27	23-26
28	26-29
30	34-35

Tabla 2. Número de somitas en relación con la edad aproximada en días. (Basado en Sadler).

Diferenciación de los somitas

Al inicio de la cuarta semana, las células de la parte ventromedial del somita pierden sus características epiteliales, se vuelven mesenquimatosas y cambian de posición para rodear el tubo neural y la notocorda^{10,11}. En conjunto, estas células forman el esclerotoma que se diferenciará en vértebras y costillas⁹.

Las células de los márgenes dorsolaterales del somita forman el dermatomioma; las células procedentes de la región del miotoma forman los mioblastos, precursores de las células musculares. Las procedentes de la región del dermatoma forman los fibroblastos, precursores de la dermis⁹.

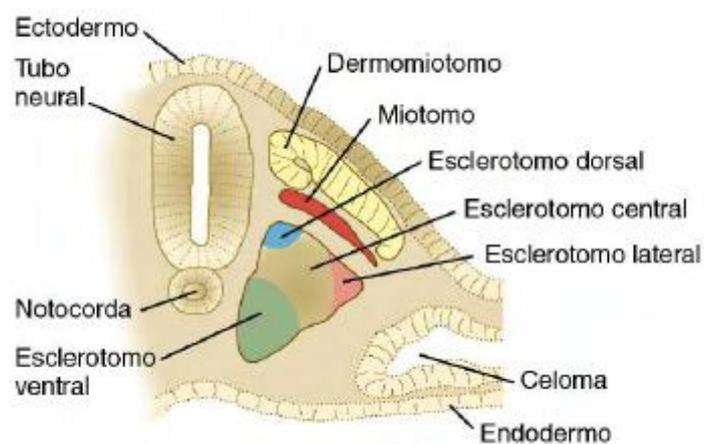


Fig.10. Organización de un somita (Tomado de Carlson)

Cada miotoma y dermatoma retiene la inervación de su segmento de origen, sin importar donde migren las células. Por consiguiente, cada somita forma su propio esclerotoma (el cartílago del tendón y el componente óseo), su propio miotoma (que proporciona el componente muscular segmentario) y su propio dermatoma, que forma la dermis de la espalda. Cada uno de ellos posee también su propio componente nervioso segmentario¹³.

- Regulación molecular de la diferenciación del somita

Las señales para la diferenciación de los somitas se originan en las estructuras que los rodean, incluida la notocorda y el tubo neural. Los productos de la proteína secretada por los genes *nogina* y *sonic hedgehog*, que son producidos por la notocorda y la placa basal del tubo neural, inducen a la porción ventromedial del somita a transformarse en esclerotoma¹³.

Una vez inducidas, las células del esclerotoma expresan el factor de transcripción *PAX1*, que inicia la cascada de genes responsables de la formación del cartílago y el hueso para que se constituyan las vértebras^{13,16}.

La expresión *PAX3*, que está regulada por las proteínas *WNT* procedentes del tubo neural dorsal, marca el dermomiotoma del somita. Esas mismas proteínas también actúan sobre la parte dorsomedial del somita y hacen que éste inicie la expresión del gen específico del músculo *MYF5* y la conversión en musculatura epiaxial. La interacción entre la proteína

inhibidora *BMP-4* y los productos de activación de *WNT* de la epidermis induce la parte dorsolateral del somita a expresar otro gen específico del músculo, el *MYOD*, y a formar los precursores de los músculos de las extremidades y de la pared corporal¹³.

La neurotrofina 3 (*NT-3*), secretada por la región dorsal del tubo neural, estimula la parte media del epitelio dorsal del somita para que forme la dermis.

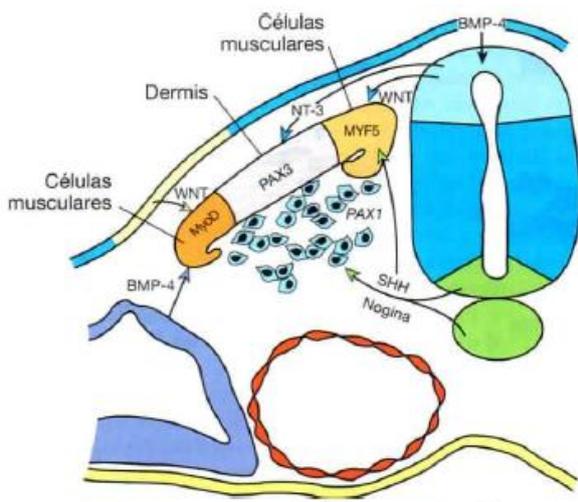


Fig. 11. Patrones de expresión de los genes que regulan la diferenciación de los somitas (Tomado de Sadler)

→ **DESARROLLO VERTEBRAL**

Durante la cuarta semana de desarrollo, las células del esclerotoma migran alrededor del tubo neural y la notocorda para fusionarse con las células del somita opuesto^{2,13}

Durante la fase precartilaginosa o mesénquimal, las células mesenquimales procedentes de los esclerotomas se localizan en tres áreas principales: alrededor de la notocorda, alrededor del tubo neural y en la pared corporal. Cada esclerotoma está constituido por células dispuestas de manera laxa en su parte craneal y de manera más densa en la parte caudal⁹.

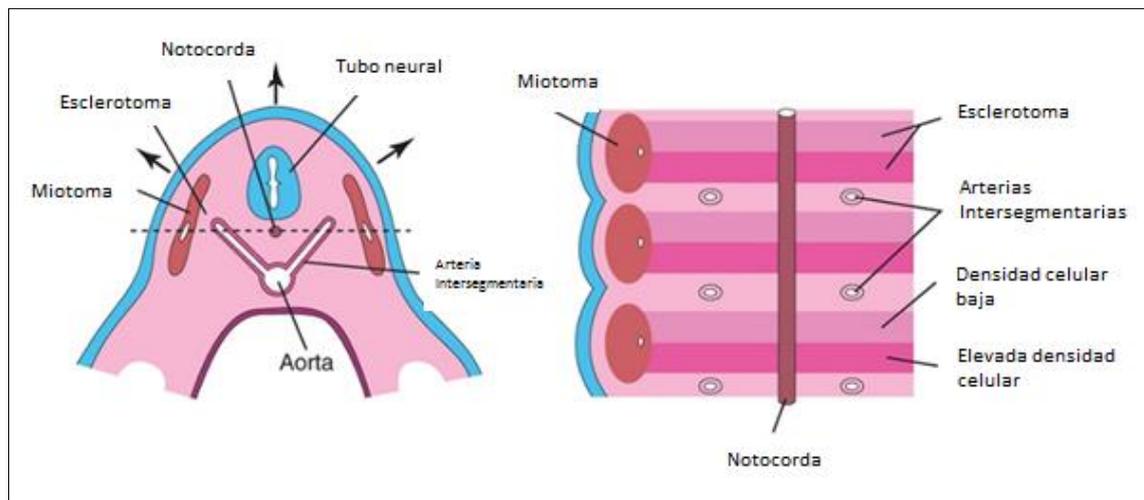


Fig.12. Sección axial y coronal de un embrión de 4 semanas. (Tomado de Moore)

Algunas de las células dispuestas densamente se desplazan en dirección craneal donde forman el disco intervertebral⁹.

Las demás células de la zona de densidad celular elevada se fusionan con las células de la zona laxa del esclerotoma inmediatamente caudal, formando el *centrum mesenquimal*, es decir, el primordio del cuerpo de una vértebra. Por tanto, cada *centrum mesenquimal* procede de dos esclerotomas adyacentes y se convierte en una estructura intersegmentaria. Este proceso se realiza bajo el estímulo continuo de *Sonic hedgehog*¹⁰.

Las células mesenquimales que rodean el tubo neural forman el arco neural, es decir, el primordio del arco vertebral. Las células mesenquimales de la pared corporal forman los procesos costales, que constituyen a su vez las costillas en la región torácica⁹.

Los arcos vertebrales, que derivan de las células dorsales de los esclerotomos, se unen a ambos lados del cuerpo vertebral y, junto con otros arcos vertebrales, constituyen un techo que protege la médula espinal¹⁰.

La formación de los arcos vertebrales está guiada por un grupo diferente de mecanismos de control, entre los que se incluye *Pax-9* y genes que contienen homeosecuencias *Msx-1* y *Msx-2*¹⁰.

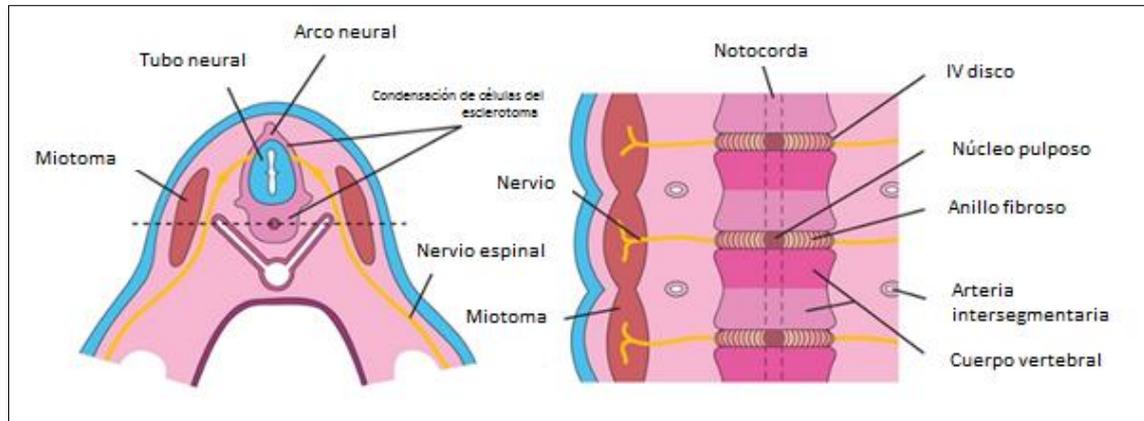


Fig.13. Sección transversal y frontal de un embrión de 5 semanas donde se ilustra la condensación de de las células del esclerotoma alrededor de la notocorda y del tubo neural, con la formación de una vértebra mesenquimal. (Tomado de Moore)

Las características regionales básicas de las vértebras se deben a la acción de combinaciones de genes *Hox*, cuya expresión comienza con la aparición del mesodermo presomítico y persiste hasta que empieza la condricificación en los primordios de las vértebras¹⁰.

La formación del patrón segmentario normal a lo largo del eje craneocaudal de la columna vertebral está garantizada porque la mayoría de las vértebras quedan determinadas por una única combinación de genes *Hox*. De esta manera, en el ratón, el atlas (C1) está caracterizado por la expresión de *Hoxa1*, *Hoxa3*, *Hoxb1* y *Hoxd4*¹⁰.

Cuando, de forma experimental, un único gen *Hox* es bloqueado solo se producen defectos morfológicos menores, sin embargo, cuando se inactivan todos los miembros de un grupo aparecen defectos profundos¹⁰.

Por otro lado, la notocorda degenera y desaparece en las zonas en las que está rodeada por los cuerpos vertebrales en desarrollo^{8,9}. Sin embargo, entre las vértebras persiste y da lugar al núcleo pulposo, que posteriormente quedará rodeado por fibras circulares del anillo fibroso. Combinadas, estas dos estructuras forman el disco intervertebral^{2,10}.

Fase cartilaginosa del desarrollo vertebral.

Durante la sexta semana de desarrollo aparecen los centros de condricación en cada vértebra mesenquimal. Los dos focos de cada *centrum* se fusionan al final del periodo embrionario formando un *centrum* cartilaginoso. Al mismo tiempo, los centros de los arcos neurales se fusionan entre sí y con el *centrum*⁹.

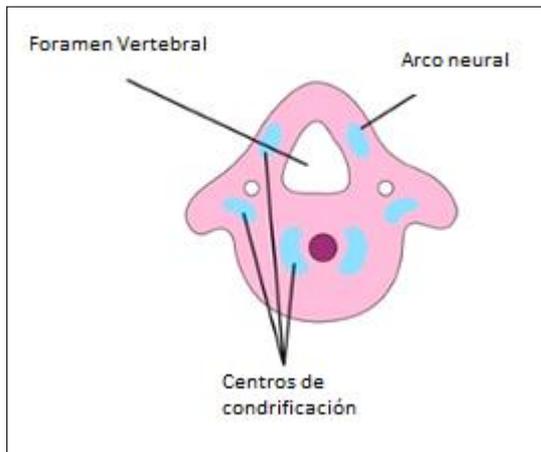


Fig. 14. Centros de condricación en una vértebra mesenquimal a las 6 semanas. (Tomado de Moore)

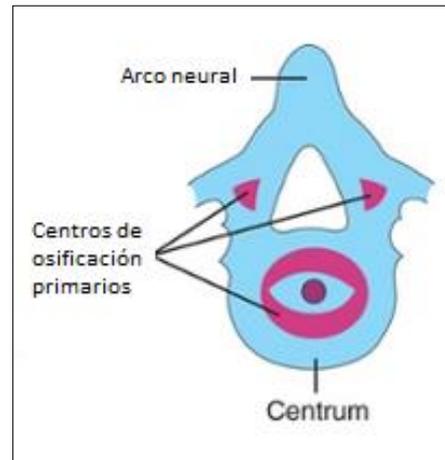


Fig. 15. Centros primarios de osificación en una vértebra cartilaginosa a las 7 semanas. (Tomado de Moore)

Las apófisis espinosas y transversales se desarrollan a partir de extensiones de los centros de condricación en el arco neural. La condricación se extiende hasta formar una columna vertebral cartilaginosa⁹.

Fase ósea del desarrollo vertebral.

La osificación de las vértebras típicas comienza durante la octava semana y finaliza hacia los 25 años de edad⁷.

Hacia la octava semana de desarrollo hay tres centros primarios: uno en el propio *centrum* y dos en cada una de las mitades del arco neural⁹.

La osificación se hace evidente en los arcos neurales durante la octava semana. Cada vértebra típica está constituida por tres partes óseas unidas entre sí por cartílago: un arco vertebral, un cuerpo vertebral y las apófisis transversales⁹.

Las mitades óseas del arco vertebral suelen fusionarse durante los primeros 3-5 años. Los arcos se fusionan primero en la región lumbar y el proceso progresa cranealmente⁹.

Hacia la pubertad aparecen en las vértebras cinco centros de osificación secundarios

- Uno para la punta de la apófisis espinosa
- Uno para la punta de cada apófisis transversa
- Dos epífisis anulares, una en el borde superior del cuerpo vertebral y la otra en el borde inferior.

El proceso de osificación se completa al soldarse las epífisis anulares al cuerpo vertebral, proceso que ocurre entre los 17 y los 25 años de vida⁷.

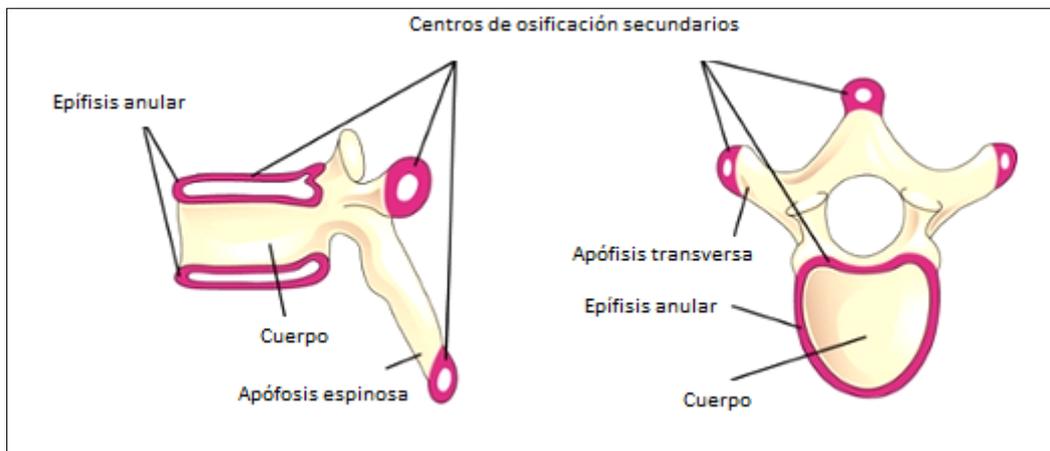


Fig. 16. Dos vistas de una vértebra torácica típica durante la pubertad. Se muestra la localización de los centros secundarios de osificación. (Tomado de Moore)

ESTADO ACTUAL DEL TEMA

El desarrollo de la columna vertebral es el resultado de un proceso complejo en el que intervienen genes, vías de señalización y numerosos procesos metabólicos. Cualquier error a lo largo de este proceso dará lugar a un gran número de anomalías estructurales y funcionales de mayor o menor calibre².

→ CLASIFICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS VERTEBRALES CONGÉNITAS

Al hablar de anomalías vertebrales congénitas es importante identificar el tipo de malformación, la deformidad resultante y la región específica del raquis donde la malformación tiene lugar. Las malformaciones de la columna vertebral pueden ser clasificadas en tres grupos principales: defectos del tubo neural, defectos de la segmentación y defectos en la formación².

Defectos del tubo neural

Hacen referencia a alteraciones en el cierre del tubo neural durante la cuarta semana de desarrollo embrionario. Como resultado, las estructuras que recubren esta línea media se ven severamente afectadas y pueden ser incapaces de formarse².

Defectos de formación

Surgen como resultado de la ausencia de un elemento estructural vertebral. Cualquier región del anillo vertebral puede estar afectado. El tipo de deformidad depende del área del anillo vertebral afectado, alterando los patrones normales de crecimiento. Los defectos de formación más frecuentes son las denominadas hemivértebra o vértebras en cuña².

Fallos de segmentación

Los fallos de segmentación ocurren cuando dos o más vértebras no consiguen una separación completa y se dividen con una pérdida concomitante, parcial o completa de la placa de crecimiento².

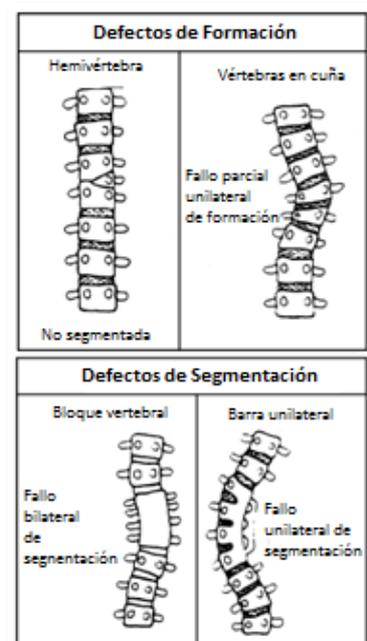


Fig. 17. Esquema de algunos de los defectos de formación y segmentación. (Tomado de Kaplan)

Embriológicamente, si dos somitas adyacentes o su mesénquima asociado no se separan de manera adecuada se desencadenará un defecto de segmentación. Dichos defectos se clasifican dependiendo de la región y de la cantidad de vértebras afectadas².

La participación de varias vértebras completas crea un bloque vertebral, mientras que defectos de regiones específicas del anillo vertebral originan barras unilaterales que actúan como una traba asimétrica rígida para el crecimiento normal. También es posible observar fallos bilaterales de la segmentación y barras unilaterales no segmentadas con una hemivértebra contralateral².

→ **ANOMALÍAS OSTEOARTICULARES A NIVEL DE LA UNIÓN CRANEOCERVICAL**

La charnela o unión craneocervical está integrada por las dos primeras vértebras cervicales, atlas y axis, y la porción basilar del hueso occipital con sus cóndilos articulares, situados a ambos lados del *foramen magnum*. A todo ello hay que sumar una serie de ligamentos encargados de mantener la estabilidad del sistema. Este dispositivo osteoarticular y ligamentoso no sólo permite la rotación axial de la cabeza sino que colabora también con los movimientos de flexoextensión del cuello¹⁷.

Las anomalías de la unión craneocervical son, en su mayoría, de origen malformativo (displasias craneocervicales) pudiendo aparecer asociadas entre sí y también con otras malformaciones del sistema nervioso central tales como la siringomielia o el síndrome de Arnold-Chiari¹⁷.

	CARACTERÍSTICAS	CLÍNICA
Siringomielia	Presencia de cavidades de localización centromedular	Alteración sensitiva con disociación termoalgésica
Arnold-Chiari		
Tipo I	Desplazamiento caudal del cerebelo con herniación de las amígdalas cerebelosas por debajo del foramen magnum	Cefalea de predominio occipital Dolor cervical Pérdida de fuerza unilateral de predominio distal en miembros superiores
Tipo II	Desplazamiento caudal de la unión bulbomedular, bulbo, protuberancia y IV ventrículo. Se asocia con meningomielocelo	En el neonato: Rápido deterioro neurológico con profunda disfunción del troncoencéfalo: disfagia neurógena, pausas de apnea, estridor, neumonías aspirativas, llanto débil, paresia unilateral en extremidades superiores, nistagmus, debilidad facial.

Tabla 3. Características principales de Siringomielia y Arnold-Chiari (Basado en Miralles Martínez)

→ **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS MALFORMACIONES DE LA UNIÓN CRANEOCERVICAL**

Las principales anomalías osteoarticulares congénitas de la unión craneocervical comprenden la impresión basilar, occipitalización del atlas, *os odontoideum* y la fusión de vértebras cervicales o Síndrome de Klippel-Feil¹⁸.

Impresión basilar

Es la malformación más frecuente de la charnela craneocervical y consiste en el hundimiento del cráneo sobre la columna cervical. La base del cráneo está descendida con respecto al límite superior de la odontoides. Sus manifestaciones clínicas comprenden dolor a nivel occípito cervical y síndrome de compresión medular alta^{17,18}.

El diagnóstico es radiológico. En una radiografía simple lateral de cráneo la apófisis odontoides se sitúa, en condiciones normales, por debajo de la línea de Chamberlain; esta línea se extiende desde el paladar óseo hasta el borde posterior del foramen magno. El diagnóstico se establece cuando la apófisis odontoides se proyecta más de 2,5 mm por encima de la línea de Chamberlain¹⁸.

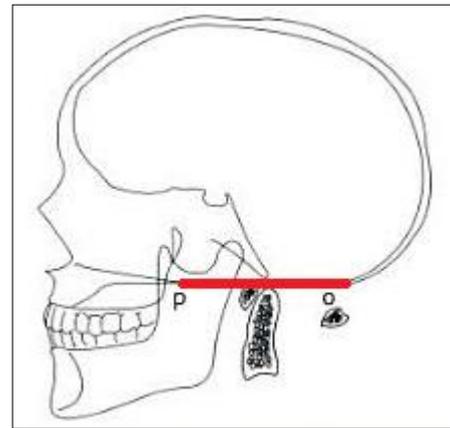
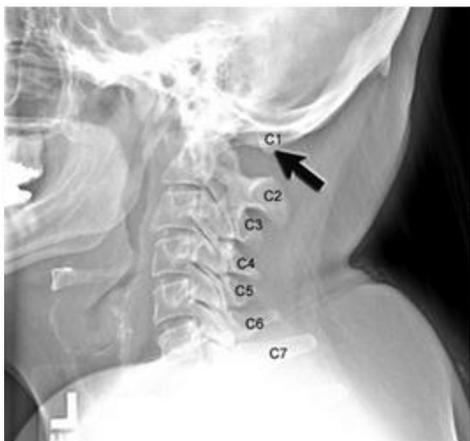


Fig. 18. Representación de la línea de Chamberlain (Tomado de Torres)

Occipitalización del atlas



Consiste en la fusión congénita entre la base del cráneo y el atlas debido a un error en la segmentación entre el último esclerotoma occipital y el primero cervical. En la mayoría de los casos se produce entre la parte anterior del arco del atlas y el borde anterior del foramen magno^{17,18}.

Fig. 19. Imagen radiológica de occipitalización del atlas (flecha)

Os odontoideum

Consiste en la fusión congénita entre la apófisis odontoides y el cuerpo del axis. Radiológicamente, la apófisis odontoides tiene un aspecto redondeado y su separación del axis es variable. Es preciso efectuar una resonancia magnética (RM) de la unión craneocervical y radiografías dinámicas cervicales para valorar una posible inestabilidad C1-C2¹⁸.

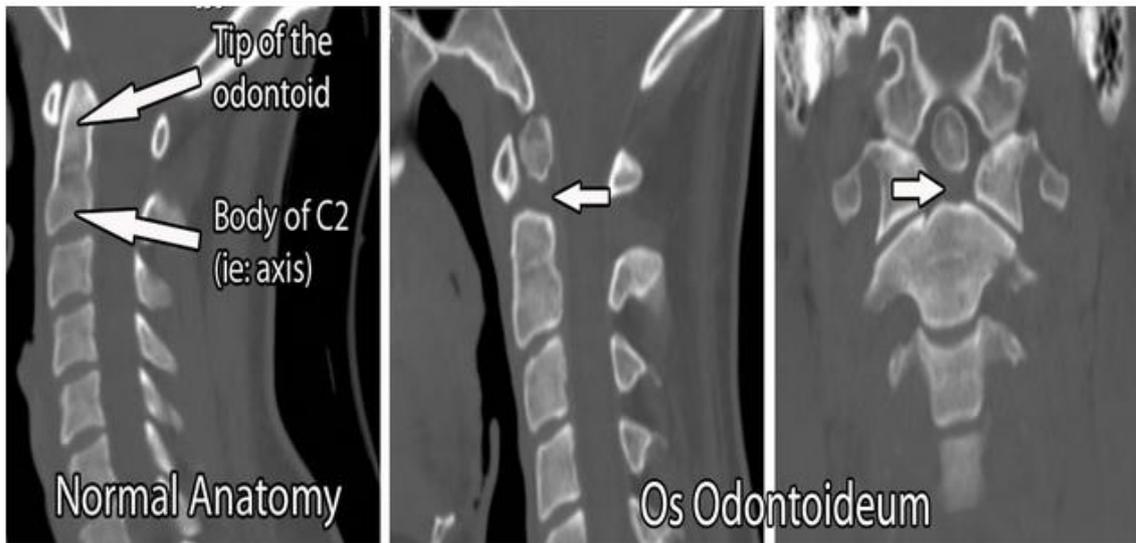


Fig.20. Imagen de TC que muestra la separación de la apófisis odontoides del cuerpo del axis (Tomado de Arvin)

→ EL SÍNDROME DE KLIPPEL-FEIL

Descrito en 1912 constituye la primera alteración vertebral cervical nombrada en la literatura médica. Maurice Klippel y su residente Andre Feil fueron los primeros en describir dicho síndrome al evaluar a un paciente de 46 años atendido por presentar: "Pleuritis con congestión pulmonar y nefritis". Tras una exploración física detallada se observó que el paciente presentaba implantación baja del cabello en la región occipital, cuello corto y limitación de la movilidad cervical¹².

El síndrome de Klippel-Feil o Brevicollis es una enfermedad congénita del grupo de las denominadas malformaciones de la charnela craneocervical.² Comprende una serie de manifestaciones heterogéneas cuyo criterio indispensable es la fusión congénita de dos o más vertebrales cervicales. Se origina como consecuencia de un fallo en la segmentación de la columna cervical entre la tercera y octava semanas del desarrollo embrionario⁴.

Epidemiología

Puesto que los pacientes afectados por este síndrome no siempre son sintomáticos es difícil conocer la incidencia real de la enfermedad, a pesar de ello, se estima que el Síndrome de Klippel-Feil (SKF) afecta aproximadamente a 1/40000 nacimientos, existiendo una ligera predominancia femenina (alrededor del 60% de los afectados son mujeres)¹⁹.

Etiología

La etiología del SKF no es bien conocida actualmente. Aunque la mayoría de casos se presenta de manera esporádica, se ha descrito formas familiares que muestran una transmisión autosómica recesiva y algunos casos de herencia dominante ligada al cromosoma X²¹. El análisis cromosómico revela un cariotipo normal²¹.

Adicionalmente, se ha identificado deleciones cromosómicas 5q 11.2 y 8q 22.2 en pacientes con SKF que sugieren locus genéticos de la enfermedad²¹. Diversas teorías apuntan a defectos notocordales así como a alteraciones en la señalización somítica (en los que se verían implicados genes de la familia PAX y la vía de señalización Notch) como la principal causa subyacente del síndrome².

Presentación

El 68% de los pacientes con SKF cursa con una amplia variabilidad sintomática: con gran frecuencia presenta un curso clínico asintomático o pausisintomático (cervicalgia y mareo inespecífico), de forma que muchos pacientes nunca serán diagnosticados, tratándose de un hallazgo radiológico en estudios realizados por otros motivos^{4,21}.

La triada clínica característica consiste en cuello corto, implantación baja del cabello en la región occipital y movilidad cervical limitada, aunque está presente en menos del 50% de los pacientes²¹.



Fig. 21. Paciente que presenta SKF con cuello corto e implantación baja del cabello. (Tomado de Jawahir)

El Síndrome de Klippel-Feil se clasifica en 3 categorías^{2,3,4}:

- **Tipo I:** Fusión masiva de vértebras cervicales en un único bloque que pueden incluir también vértebras torácicas. Clínicamente se asocia con cervicalgia y restricción de la movilidad cervical.
- **Tipo II:** Fusión de uno o dos niveles cervicales. Se presenta en un elevado número de casos junto con fusión occipito-atlantoidea. Los tipos I y II se asocian con mayor frecuencia a síntomas radiculares⁴.
- **Tipo III:** Fusión de múltiples segmentos cervicales contiguos con coexistencia de errores en la segmentación en la columna dorsal o lumbar.



Fig. 22. Radiografía cervical lateral que muestra fusión de los cuerpos vertebrales de C6-C7, confirmando SKF tipo II. Tomado de Palacios Martínez.

A pesar de que los pacientes afectados presenten anomalías cervicales desde el nacimiento, el SKF es diagnosticado usualmente a una edad tardía, no manifestándose hasta la segunda o tercera década de vida en el 68% de los pacientes como cervicalgia crónica o compresión medular o radicular principalmente⁴.

Aquellos pacientes que se muestran sintomáticos a una menor edad tienden a presentar fusión atlantoaxial en radiografías iniciales o una fusión de la columna cervical más extensa²².

La fusión de los segmentos vertebrales afectados limita su movilidad, compensándose mediante la hipermovilidad de los segmentos adyacentes. La sobrecarga producida favorece el desarrollo de cambios espondilósicos en los discos y articulaciones interapofisarias, que pueden acabar originando estenosis del canal central o foraminal²².

Las alteraciones anatómicas cervicales de estos pacientes también predisponen a la aparición de secuelas neurológicas espontáneas o progresivas y de secuelas graves tras traumatismos cervicales leves (sobre todo cuando asocian estenosis de canal) tales como síndromes medulares transitorios o recurrentes, tetraplejía o incluso subluxaciones fatales²⁵.

Determinados patrones presentan peor pronóstico al cursar con importante riesgo de lesión medular, entre ellos destacan: bloque C2-C3 con occipitalización del atlas, dos bloques cervicales separados por un segmento no fusionado y un bloque largo de varios segmentos con unión craneocervical normal^{20,22}.

- Anomalías asociadas

El SKF asocia con frecuencia trastornos disráficos (siringomielia, espina bífida o malformación de Arnold-Chiari) o anomalías esqueléticas o sistémicas: escoliosis en un 35-60% de los casos, presentando una mayor severidad en el Tipo I y disminuyendo su importancia en los tipos II y III, anomalías genitourinarias (35%), deformidad de Sprengel (30%), hipoacusia (30%), sincinesias (20%) y anomalías cardíacas(15%), siendo la más frecuente la comunicación inter-ventricular (CIV)^{4,23}.

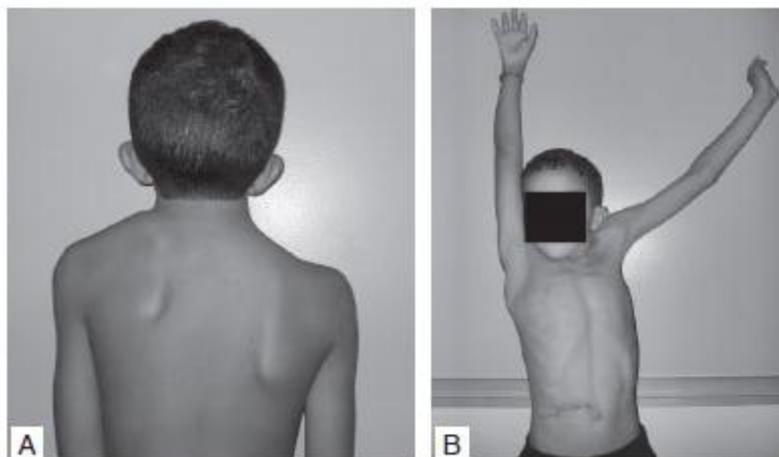


Fig. 23. Paciente que presenta implantación baja del cabello y cuello corto con deformidad de Sprengel asociada. A: escápula izquierda hipoplásica. B: Limitación de la elevación del brazo izquierdo. (Tomado de Da Silva)

Diagnóstico

El hallazgo clínico más frecuente en la exploración física es la limitación de la disminución del arco de movilidad cervical^{2,3}. La disminución del rango de movilidad para la rotación cervical es más pronunciada que para la flexión o la extensión⁴.

El diagnóstico de sospecha del SKF es eminentemente clínico. Deben realizarse pruebas de imagen de la columna cervical, dorsal y lumbar para confirmarlo y evaluar el riesgo potencial de lesiones neurológicas^{4,23}.

También debe realizarse cribado de las alteraciones esqueléticas y viscerales que pueden asociarse. La radiografía simple de columna cervical es básica para diagnosticar el SKF: permite evidenciar las alteraciones óseas típicas del SKF, precisando completar el estudio de la columna cervical, dorsal y lumbar. La fusión de vértebras cervicales y la ausencia de espacios intervertebrales son hallazgos radiológicos típicos de SKF^{4,23,24}. La unión craneocervical debe ser evaluada con sumo cuidado⁴.

Ante la sospecha de posible inestabilidad de la unión craneocervical o cuando 2 segmentos fusionados estén separados por un segmento abierto debe solicitarse estudio radiográfico en flexión y extensión máxima²³.

La TC o la RM demuestran las lesiones vertebrales cervicales y la presencia o ausencia de otras alteraciones acompañantes: alteraciones discales (espacios ausentes o hipoplásicos), pérdida de altura del cuerpo vertebral, hemivértebras, forámenes estrechos y ovalados habitualmente, estenosis cervical. La realización de una RM está indicada ante la sospecha de lesión neurológica. La TC helicoidal permite realizar reconstrucciones en 3 dimensiones que faciliten la comprensión de las relaciones anatómicas y angulares entre las diferentes estructuras neurológicas¹⁷.

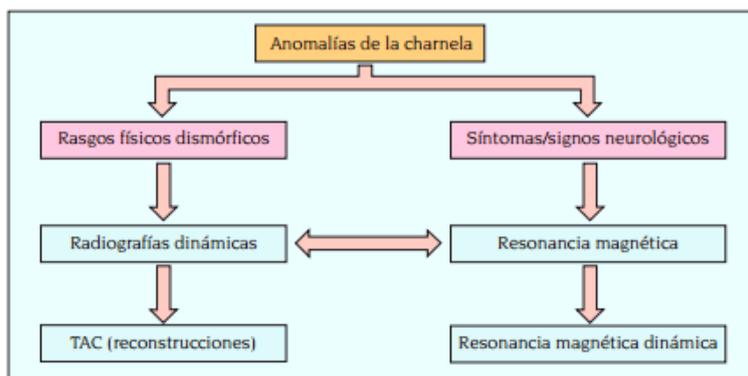


Fig.24. Secuencia de los estudios de imagen según las manifestaciones clínicas en las anomalías de la unión craneocervical (Tomado de Alfaro Giner).

Tratamiento

El tratamiento del SKF está dirigido a prevenir la aparición de inestabilidad cervical y artropatía degenerativa. El objetivo principal del tratamiento del SKF es reducir la compresión sobre la unión craneocervical⁴.

El tratamiento óptimo depende de la reductibilidad de las lesiones óseas, de la posibilidad de restaurar el alineamiento vertebral para reducir la compresión de la unión cervicomedular, de los mecanismos de compresión, de la presencia de anomalías de los centros de osificación y placas de crecimiento epifisario²².

El abordaje terapéutico puede realizarse mediante analgesia habitual, miorelajantes o fisioterapia en los casos leves-moderados (la mayoría de los pacientes). Los casos más graves pueden precisar tratamiento quirúrgico (incluso artrodesis de las vértebras hiper móviles) en función de las características o la severidad de las lesiones vertebrales o de la aparición de lesiones neurológicas⁴.

Es necesario que los pacientes con SKF, especialmente aquellos que asocien estenosis del canal conozcan el riesgo potencial de sufrir lesiones neurológicas con traumatismos menores en relación con sus hábitos ocupacionales o actividades físicas²².

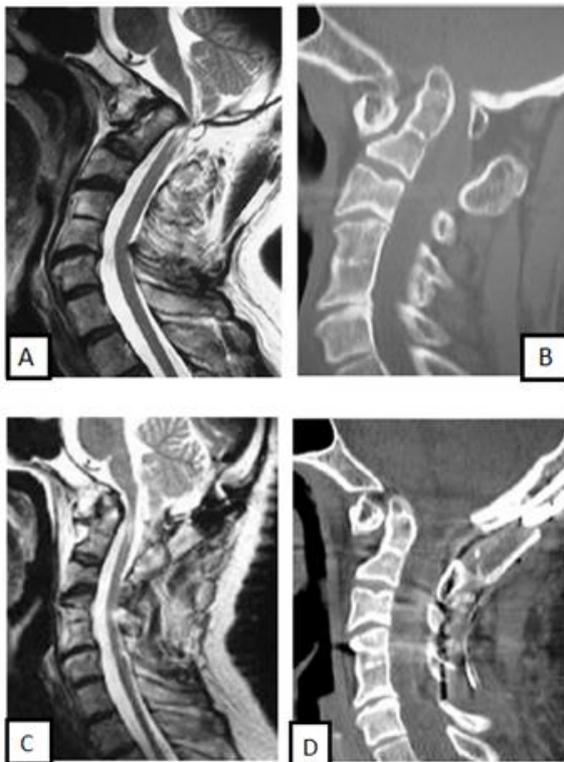


Fig. 36. Síndrome de Klippel-Feil con invaginación basilar (Tomado de Ogihara)

- A. RM imagen sagital. Se observa marcada compresión espinal por el diente del axis.
- B. TC corte sagital. Se observa invaginación del diente del axis dentro del foramen magno además de fusión de los cuerpos de C4-C5.
- C. RM realizada 24 meses tras cirugía correctora. Alivio de la compresión medular.
- D. TC realizada 24 meses tras cirugía correctora. Reducción de la invaginación basilar.

CONCLUSIÓN

El correcto desarrollo de una estructura de tal importancia como la columna vertebral solo es posible gracias a una serie de eventos que deben darse de manera coordinada. Cualquier alteración a lo largo de la formación y posterior desarrollo del raquis originará alteraciones morfológicas y funcionales cuyas manifestaciones abarcan desde síntomas moderados, tales como cervicalgia crónica, hasta la aparición de lesiones neurológicas graves.

Esta revisión se ha centrado en aportar información sobre algunas de las alteraciones congénitas de la región cervical y en una descripción más detallada del Síndrome de Klippel-Feil, cuyo origen se encuentra en una segmentación anómala a este nivel.

Dichas anomalías son poco comunes y a menudo se diagnostican gracias a hallazgos fortuitos en exámenes radiológicos realizados por otros motivos. Realizar una historia clínica adecuada así como una exploración física y neurológica detalladas permitirá identificar anomalías en otros sistemas o compromisos neurológicos.

Un diagnóstico adecuado, acompañado de las pruebas radiológicas pertinentes permitirá determinar un tratamiento acorde a las necesidades del paciente, pudiendo variar desde un abordaje conservador en casos leves hasta una estabilización quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jimenez-Castellanos J, Catalina C, Carmo-
na A. Lecciones de anatomía funcional y
aplicada del aparato locomotor. Secreta-
riado de publicaciones de la Universidad
de Sevilla. 2007. p.15-29.
2. Kaplan KM, Spivak JM, Bendo JA. Embryo-
logy of the spine and associated congeni-
tal abnormalities. *Spine J.* 2005 Sep-Oct;5:
564-76.
3. O'Toole, P., Tomlinson, L., & Dormans, J.
P. Patrick O'Toole. Congenital Anomalies
of the Pediatric Cervical Spine, *Seminars in
Spine Surgery.* 2011;23: 199-205.
4. Palacios-Martínez D, Díaz R.A, Gutiérrez
López M, Gordillo F.J. Síndrome de Klippel-
Feil, una cervicalgia poco frecuente, *SE-
MERGEN* 2013;39 : 63-67.
5. Latarjet M, Ruíz Liard A. Anatomía Huma-
na. 4ª Ed. Buenos Aires: Editorial Médica
Panamericana, 2004. p.27-44.
6. Rouvière H, Delmas A. Anatomía Humana.
Descriptiva, Topográfica y Funcional. 11ª
Ed. Barcelona: Masson S.A. 2005. p. 11-31.
7. Pró E. Anatomía Clínica. 1ªEd. Buenos Ai-
res: Editorial Médica Panamericana, 2012.
8. Kapandji I.A. Fisiología Articular. Tomo 1.
Madrid: Panamericana. 6ª Edición. 2006.
9. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The
developing human: clinically oriented
embryology. 9th Ed. Philadelphia: Elsevier
Saunders, 2013. p.56-64.
10. Carlson, B.M. Human embryology and
developmental biology. 5th Ed. Philadelp-
hia: Elsevier Saunders, 2014.
11. Gilbert,S.F. Biología del desarrollo. 7a Ed.
Buenos Aires: Editorial Médica Panameri-
cana, 2005.p161-166.
12. Wahi K, et al. The many roles of Notch
signaling during vertebrate somitogenesis.
Semin Cell Dev Biol (2014)
13. Sadler T.W. Langman: Embriología Médi-
ca. 12a Ed. Barcelona: Wolters Kluwer
Health, Lippincott Williams & Wilkins,
2012.
14. Gridley T. The long and short of it: somite
formation in mice. *Dev Dyn.* 2006
Sep;235: 2330-6.1
15. Gibb S, Maroto M, Dale JK. The segmenta-
tion clock mechanism moves up a notch.
Trends Cell Biol. 2010 Oct;20:593-600.
16. Moody S. A. Principles of developmental
genetics. 2nd Ed. San Diego, CA: Elsevier,
2015.
17. Alfaro Giner A, Alonso Béjar P. Protocolo
diagnóstico de las patologías de la charne-
la. *Medicine.* 2003;8: 5569-5570.
18. Torres R. La columna cervical: Síndromes
clínicos y su tratamiento manipulativo. 9a
Ed. Buenos Aires; Madrid: Ed Médica Pa-
namericana, 2008 p. 215-220.
19. Tracy MR, Dormans JP, Kusumi K. Klippel-
Feil syndrome: clinical features and cur-
rent understanding of etiology. *Clin Ort-
hop Relat Res.* 2004 Jul;424:183-90. Re-
view.
20. Chacón-Camacho O, Camarillo-Blancarte
L, Pelaez-González H, Mendiola J, Zenteno
JC. Klippel-Feil syndrome associated with
situs inversus: description of a new case
and exclusion of GDF1, GDF3 and GDF6 as
causal genes. *Eur J Med Genet.* 2012
Jun;55:414-7.
21. Rubens-Figueroa J, Zepeda-Orozco ,
González-Rosas A. Síndrome de Klippel-
Feil: una enfermedad musculoesquelética,
con malformaciones cardiovasculares aso-
ciadas. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [re-
vista en Internet]. 2005 Oct; 62: 348-355
22. Mayayo Sinués E, Soriano Guillén AP, La-
rrosa Martínez R, AnguloHervías E. Lesión
medular traumática en el síndrome de
Klippel-Feil. *Rev Clin Esp.* 2009;209:258-9
23. Cabral R, Clemente E, Vicente F, Cabanillas
A, Ibáñez MI, Serrablo S. Dolor y rigidez
cervical. A propósito de un caso. *Semer-
gen.*2008;34:366-8.
24. Vaidyanathan S, Hughes PL, Soni BM,
Singh G, Sett P. Klippel-Feil syndrome - the
risk of cervical spinal cord injury: a case
report. *BMC Fam Pract.* 2002 Apr 11;3:6