

Neurofibromatosi e Deformità Vertebrali

Presa in carico e trattamento

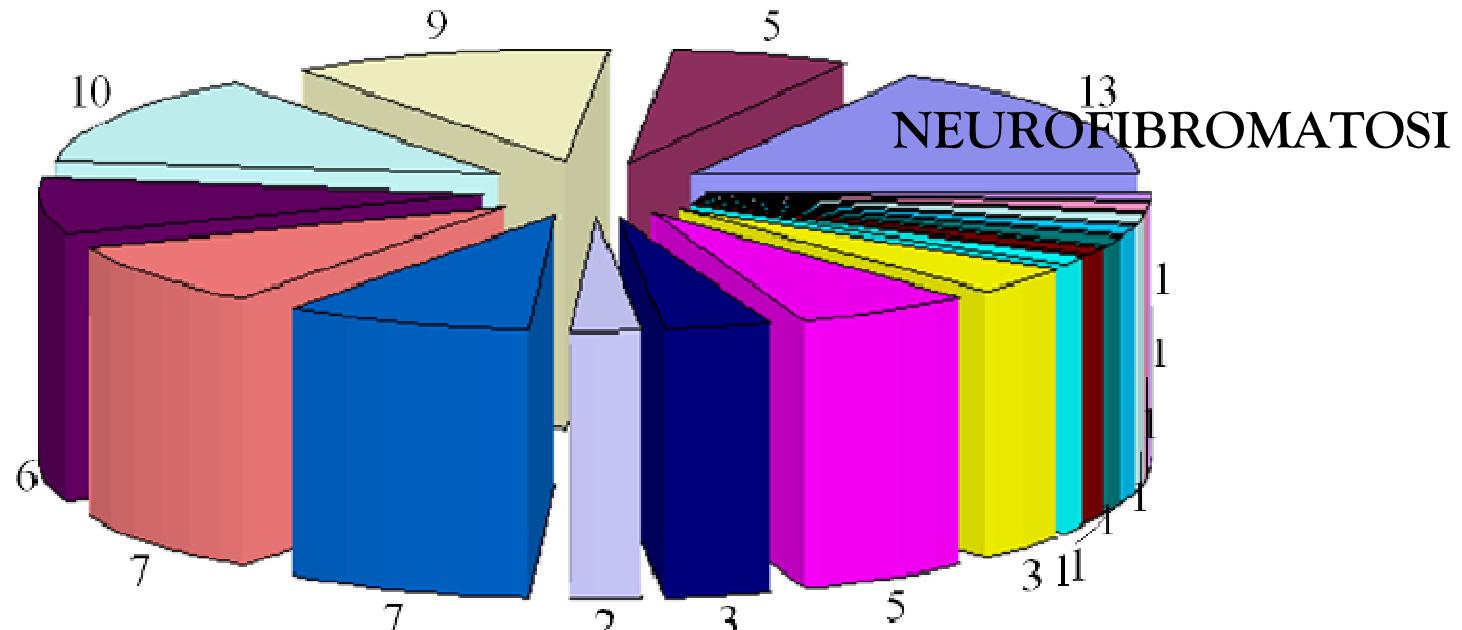
Dr.ssa Tiziana Greggi

Responsabile SSD
Chirurgia delle Deformità del Rachide
Istituto Ortopedico Rizzoli
Bologna

... trattiamo frequentemente deformità del rachide in malattie rare

Am J Med Genet. 1999 Mar 26;89(1):1-6.
Epidemiology of neurofibromatosis type 1
[Friedman JM.](#)

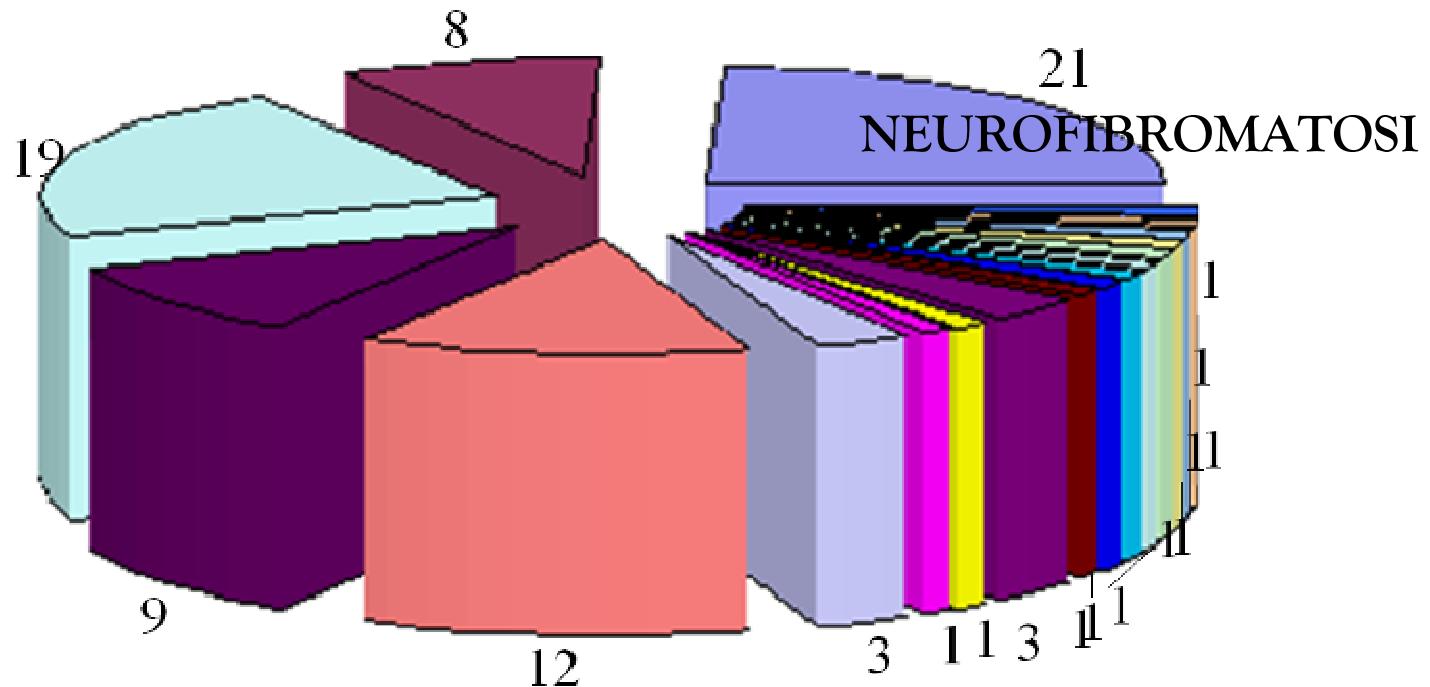
MALATTIE RARE [Maschi]



■ NEUROFIBROMATOSIS	■ SMA	■ DUCHENNE	■ CEREBROPATHY
■ MYELOMENINGOCELE	■ MARfan	■ PAA	■ NEUROMUSCULAR
■ SP-EPiphyseal DYSPLASIA	■ FRADER-WILLI	■ CHARCOT-MARIE	■ DAWN
■ FRIEDERICHI	■ SYRINGOMYELIA	■ POLIOMYELITIS+ DIESTEM-	■ DYSOSTOSIS CLEYDOCRANIAL
■ ESCOBAR	■ MOONAN	■ ATOMYELIA	■ COHEN
■ DIASTEMATOMYELIA	■ FIBROUS DYSPLASIA	■ BECKWITH-WIEDEMANN	■ MYOPATHY
■ WILLIAMS		■ IDIOPATHIC - NEUR-	

La Neurofibromatosi 1 (NF1) è una delle più comuni malattie genetiche

MALATTIE RARI [Femmine]



NEUROFIBROMATOSIS	SMA	DUCHENNE	CEREBROPATHY
MYELOMENINGOCELE	MAREAN	PAA	NEUROMUSCULAR
SP-EPİPHYSEAL DYSPLASIA	PRADER-WILLI	CHARCOT-MARIE	DAWN
FRIEDERICH	SYRINGOMYELIA	POLIOMYELETIS+DIASTEMATOMYELIA	DYSOSTOSIS CLEYDOCRANIAL
ESCOBAR	NOONAN	BECKWITH-WIEDEMANN	COHEN
WILLIAMS	FIBROUS DYSPLASIA	IDIOPATHIC - NEUR-	MYOPATHY

Le Neurofibromatosi sono un insieme di malattie multifattoriali con un ampio spettro di manifestazioni cliniche

- NF 1

malattia di von Recklinghausen

- NF 2

schwanomi spinali centrali multipli

- NF Segmentale

rara forma a mosaico della NF1

NF 2 e NF Segmentale sono forme rare...
... non associate a manifestazioni di pertinenza ortopedica

NF 1

- malattia autosomica dominante che compromette la crescita cellulare dei tessuti nervosi
- incidenza: 1 su 3.500 persone...
...non predilezione per sesso o etnia
- eziologia: 50 % gene trasmesso da genitore malato
50% mutazione spontanea
- elevata variabilità fenotipica, anche nei membri della stessa famiglia ampio spettro di manifestazioni

Pele

Tessuti nervosi

Osso

Tessuti molli



1882

Frederick von Recklinghausen

Berlin, Germany, Hirschwald, 1882.

Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung
zu den multiplen Neuronen.

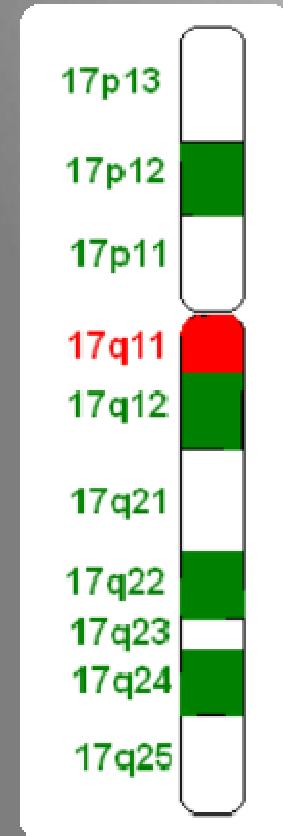
[von Recklinghausen FD](#)

Prima descrizione della NF1

...ipotizza che i tumori cutanei tipici della malattia
originano dai tessuti fibrosi che circondano i nervi
periferici.

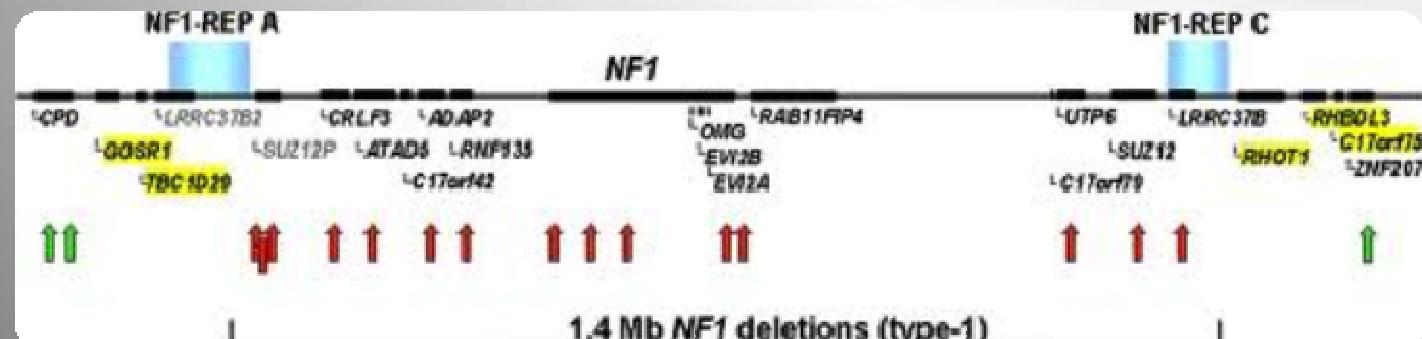
1989

Genetica



Il locus del gene della NF 1 è stato identificato nel cromosoma 17q11.2

- gene molto grande: 350 kbasi di DNA
- composto da 59 esoni



J Med Genet. 2010

Clinical characterization of 29 neurofibromatosis type-1 patients with molecularly ascertained 1.4 Mb type1 NF1 deletions.

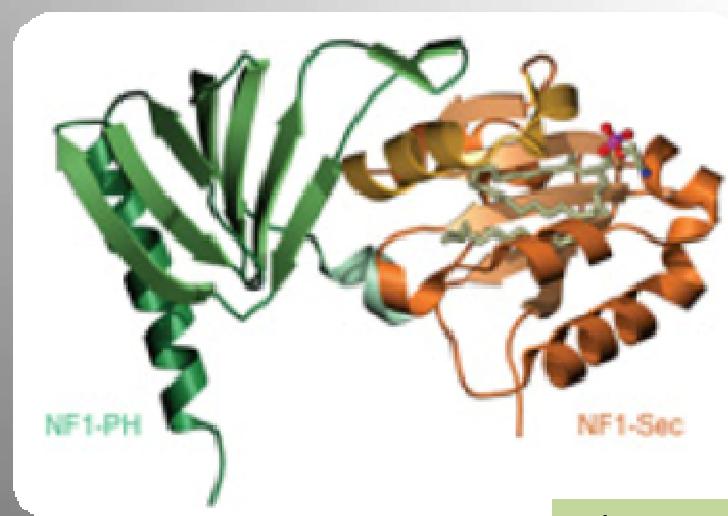
[Mautner VF et al.](#)

1991

Genetica

Il gene della NF 1 codifica per la proteina “*neurofibromina*”

- proteina citoplasmatica di 280 kDa
- proteina ubiquitaria molto rappresentata nel sistema nervoso e tessuti correlati
- include un dominio di 360 aminoacidi simili a GAPs (guanosine triphosphatase-activating proteins)



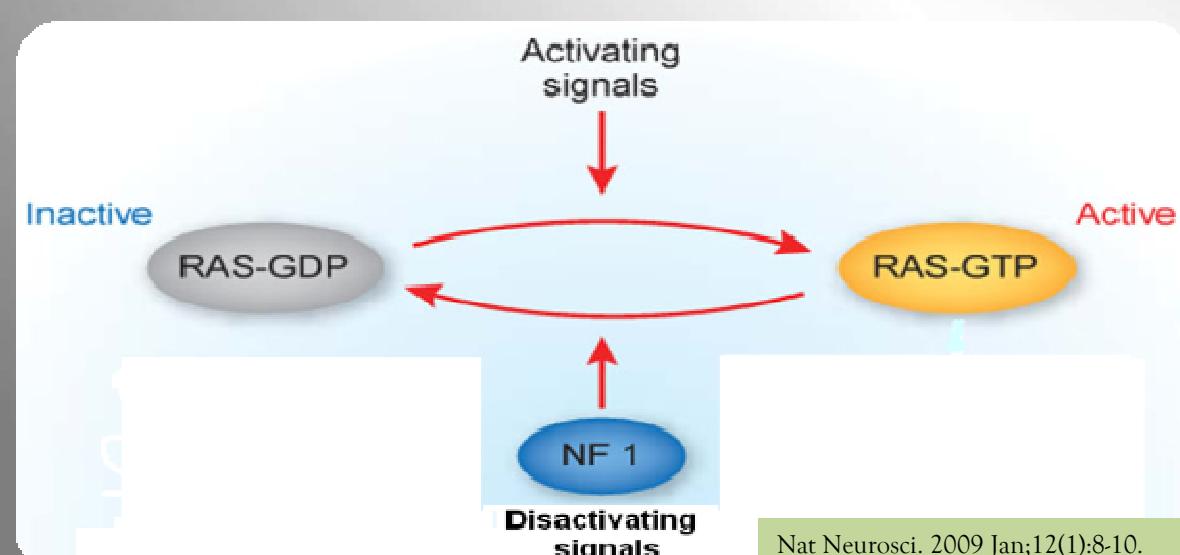
... from European Molecular Biology Laboratory - Scheffzek Team

1991

Genetica

- Le GAPs regolano la crescita e la divisione cellulare, facendo da soppressori dei proto-oncogeni RAS

- La “*Neurofibromina*” regola p21-RAS
... *p21-RAS* promuove la crescita, la proliferazione e la differenziazione cellulare



Nat Neurosci. 2009 Jan;12(1):8-10.
Hyperactive interneurons impair learning in a neurofibromatosis model.
Staley KJ, Anderson AE.

1987

Diagnosi

- Anche se questi criteri sono universalmente accettati ed applicati, la diagnosi può essere tardiva a causa della variabile età d'esordio dei sintomi.

Diagnostic Criteria for Neurofibromatosis Type 1

The diagnostic criteria for NF-1 are met when two or more of the following are found:

≥6 café-au-lait macules >5 mm in greatest diameter in prepubertal persons and
>15 mm in greatest diameter in postpubertal persons

≥2 neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma

Freckling in the axillary or inguinal region

Optic glioma

≥2 Lisch nodules

A distinctive osseous lesion, such as sphenoid dysplasia or thinning of long bone cortex, with or without pseudarthrosis

A first-degree relative (parent, sibling, or offspring) with NF-1 as diagnosed using the listed criteria

NF-1 = neurofibromatosis type 1

Adapted with permission from Neurofibromatosis: Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;45:575-578.

Neurofibromatosis 1988;1(3):172-178.

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987.

- DeBella et al: revisione di 1,893 pazienti con NF 1

...30% non presentavano segni patognomonici all' età di 1 anno

...3% non presentavano segni patognomonici all' età di 8 anni

Pediatrics 2000;105(3 pt 1):608-614.

Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children.
[DeBella K, Szudek J, Friedman JM](#)

Manifestazioni cliniche

Pele

- ***“Macchie caffè - latte”***

...95% dei pazienti presentano almeno 6 aree di iperpigmentazione maggiori di 5 cm entro il 1° anno di vita



- ***Lentiginosi cutanea***

...piccoli punti color marrone nelle regioni di frizione cutanea: ascelle, regione inguinale, pieghe del seno, collo, upper eyelids.

... si manifestano all' età di 7 anni

... la 2a manifestazione dermatologica in ordine cronologico



Manifestazioni cliniche

Oculari

- *Noduli di Lisch*

...amartomi iperpigmentati dell'iride

...presenti nel 70% dei pazienti entro l'età di 10 anni

...non causano difetti visivi



... da www.nature.com

Manifestazioni cliniche

■ *Gliomi dei Nervi Ottici (OPGs)*

...astrocitomi policitici di basso grado del nervo ottico e/o del chiasma ottico
...affliggono il 6.6% dei pazienti

...si sviluppano in età pediatrica precoce; possono anche insorgere tardivamente nella 3a decade di vita

...possono essere asintomatici

...possono causare esoftalmo, diminuzione dell'acuità visiva, nistagmo ed atrofia del disco ottico

Neoplasie



... da <http://nfnetwork.org>

Manifestazioni cliniche

Neurofibromi

■ *neurofibromi cutanei*

- ...neoplasie benigne dei nervi periferici
- ...cellule di Schwann, fibroblasti, mastociti
- ...presenti in >80% dei pazienti



■ *neurofibromi plessiformi*

- ...coinvolgono fasci nervosi e tessuti circostanti
- ... presenti in 40% dei pazienti
- ...complicazioni: dolore, emorragia, sfigurazioni, trasformazione in tumori maligni periferici delle guaine nervose (acronimo inglese: MPNSTs)



Manifestazioni cliniche

Malignità

...maggior rischio di sviluppare neoplasie benigne e maligne rispetto alla popolazione generale

- leucemia
- melanoma
- rabdomiosarcoma
- feocromocitoma
- carcinoma
- tumori endocrini pancreatici
- tumori cerebrali, specialmente di origine astrocitaria

Manifestazioni cliniche

MPNSTs

Malignant peripheral nerve sheath tumors (i.e., neurofibrosarcomas) are the most severe neoplastic complication of NF1

- pattern of wide metastasis
- high rate of local recurrence
- 5-year survival rate of 21%
- patients with NF1 have a lifetime risk of developing MPNSTs equal to 10% to 24%

Manifestazioni cliniche

Neurologic

- difficoltà di apprendimento nei bambini
- difficoltà della prola e del linguaggio
- disordini psichici presenti nel 33% dei pazienti con NF1

J Child Neurol 2008;23(9):1002-1010.

Impact of neurofibromatosis type 1 on school performance.

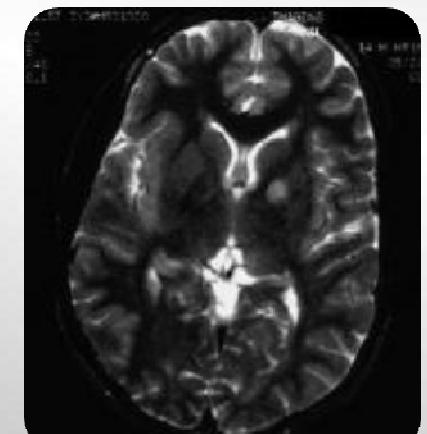
[Krab LC](#), [Aarsen FK](#), [de Goede-Bolder A](#), et al.

Presse Med 2006;35(2 pt 2):277-280.

Neurofibromatosis type 1: Psychiatric disorders and quality of life impairment.

[Belzeaux R](#), [Lanson C](#).

- RMN encefalo: aree di iperlucentezza nelle sequenze T2
 - più frequentemente a livello cerebellare, tronco encefalico e gangli della base
 - appaiono fino al 94% dei bambini con NF1
 - probabilmente asintomatici



... from [www.emedicine.medscape.com](#)

Manifestazioni cliniche

Neurologiche

- cefalee sono riscontrate in 46% dei pazienti
- sordità in 10%
- seizures in 3% to 11%
- idrocefalo in 4%

Am J Med Genet A 2004;129A(2):113-119.

Longitudinal evolution of unidentified bright objects in children with neurofibromatosis-1.

[Kraut MA](#), [Gerring JP](#), [Cooper KL](#), [Thompson RE](#), [Denckla MB](#), [Kaufmann WE](#).

Manifestazioni cliniche

Cardiovascolari

- Le persone con NF1 hanno un'aumentato rischio
 - arresto cardiaco
 - ipertensione
 - patologie cardiache congenite
 - patologie vascolari

JAMA 1997;278(1):51-57.

The diagnostic evaluation and multidisciplinarity management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2.
[Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al.](#)

Manifestazioni cliniche

Ortopediche

- Pseudoartrosi congenita della tibia, poco comune nella popolazione generale (1 in 250,000 nati vivi), affligge il 5% dei pazienti con NF-1.
- 75% di tutti i pazienti con pseudoartrosi della tibia sono affetti da NF-1.



J Orthop Surg (Hong Kong). 2006 Apr;14(1):64-6.

Residual nonunion following vascularised fibular graft treatment for congenital pseudarthrosis of the tibia: a report of two cases.

[Sulaiman AR](#), [Nordin S](#), [Faisham WI](#), [Zulmi W](#), [Halim AS](#).

Clin Orthop Relat Res. 1995 May;(314):37-44.

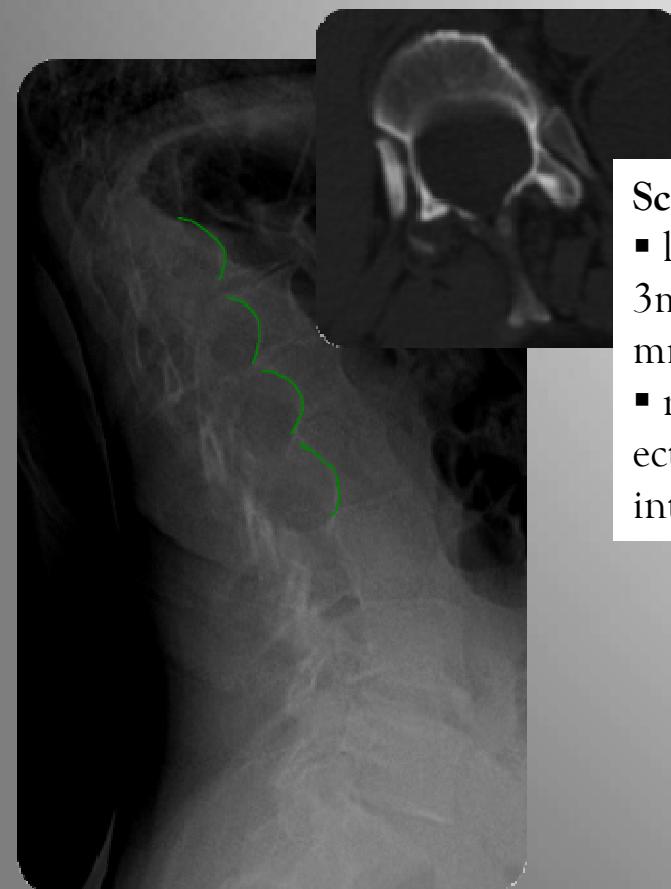
Congenital pseudarthrosis of the tibia. Long-term follow-up of 29 cases treated by microvascular bone transfer.

[Gilbert A](#), [Brockman R](#).

Aspetti ortopedici

Deformità spinali

- Le deformità del rachide sono riportate approssimativamente nel 49% dei pazienti con NF1



Trovó-Marqui AB, Goloni-Bertollo EM, Valério NI, et al: High frequencies of plexiform neurofibromas, mental retardation, learning difficulties, and scoliosis in Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Braz J Med Biol Res* 2005;38(9):1441-1447.

Scalloping vertebrale

- la profondità dell'erosione è almeno 3mm nel rachide toracico e più di 4 mm nel rachide lombare
- nel 63% dei casi sono associati ad ectasia durale oppure neurofibromi intraspinali



Ectasia durale

- erode le strutture ossee limitrofe (muro posteriore, peduncoli e lame)
- può portare a formazione di meningocele

Aspetti ortopedici

Rib penciling (Coste a matita)

- costa con larghezza inferiore a quella della porzione più ristretta della 2a costa
- può penetrare nel canale spinale e causare paralisi



Deformità spinali

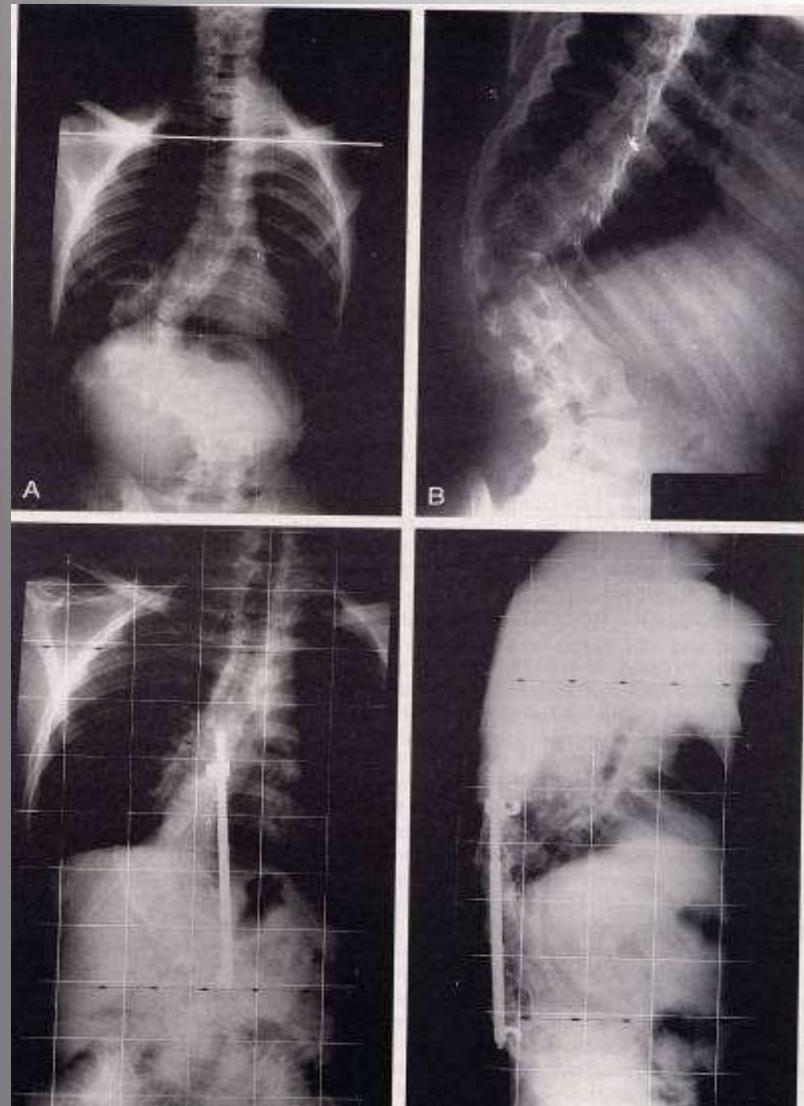


...da www.medcyclopaedia.com

Dumbbell lesion

- presenza di neurofibromi dentro il canale
- assume forma allargata mentre si espande esternamente verso il forame di coniugazione

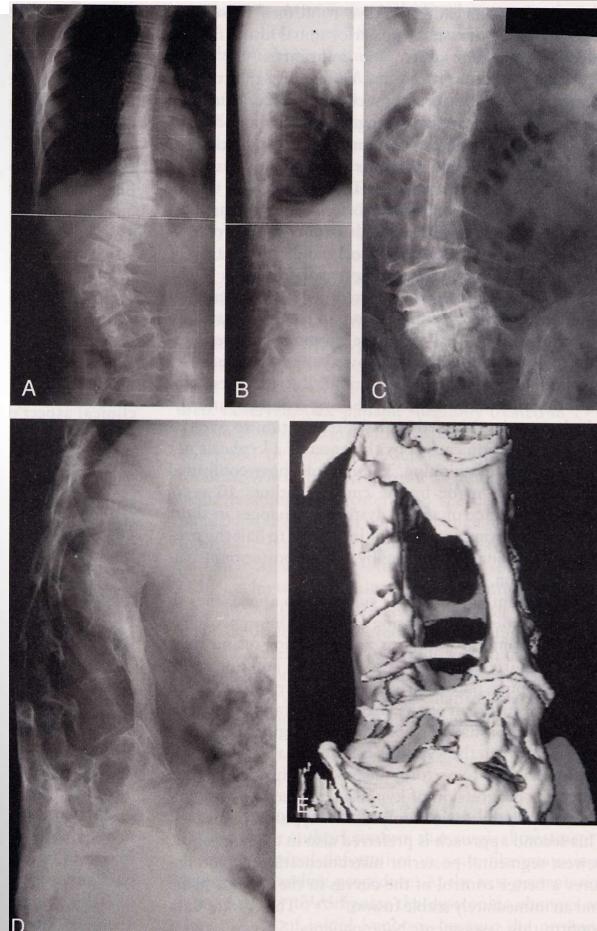
Aspetti ortopedici



Maschio, 13 anni;
Artrodesi mediante doppio accesso con innesto osseo
omologo anteriore (perone)

Deformità spinali

Lo scalloping osseo nella NF1 può progredire negli anni fino alla completa erosione dei corpi vertebrali



12 anni follow-up
Erosione completa dei corpi vertebrali, risparmiando soltanto
l'innesto osseo anteriore

Aspetti ortopedici

Scoliosi

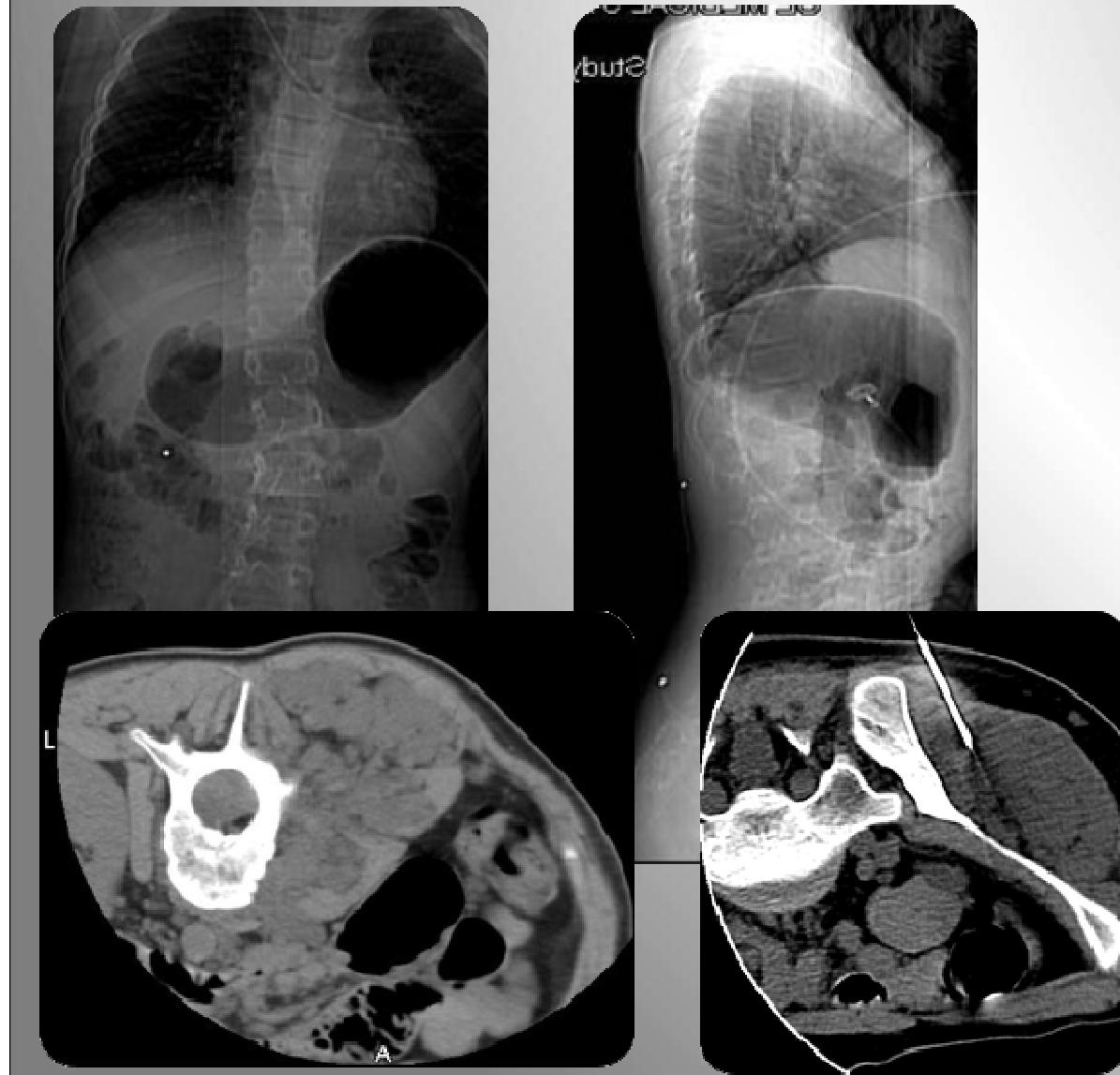


La scoliosi nella NF1 può essere di 2 tipi

Non distrofica

- evoluzione ed aspetti clinici simili alla scoliosi idiopatica dell'adolescente
- ha un esordio più precoce ed una prognosi meno favorevole rispetto alla scoliosi idiopatica dell'adolescente
- trattamento simile a quello della scoliosi idiopatica

Aspetti ortopedici



Scoliosi

M. F., Maschio
10 aa

Non distrofica

- Anche le deformità non distrofiche possono essere associate ad espansioni di neurofibromi in altre aree del corpo (es. tessuti molli toracici ed addominali)
- In questi casi, il trattamento della deformità è conservativo e la patologia di base dovrebbe essere attentamente monitorata in ambito oncologico e chirurgico generale

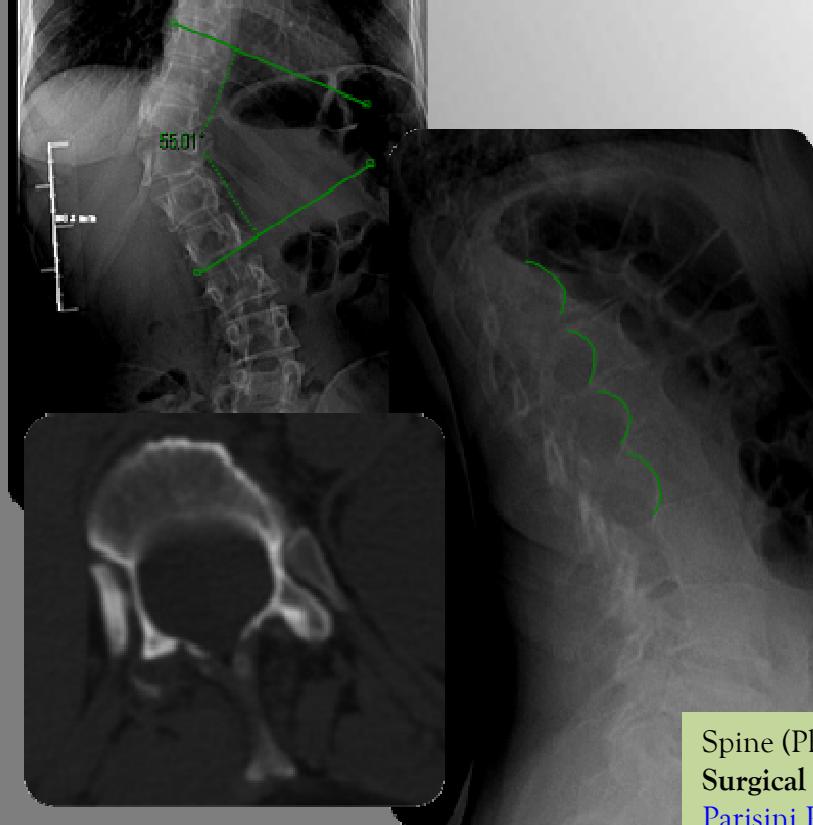
Aspetti ortopedici

Scoliosi



Distrofiche

- meno comuni ma più severe delle forme non distrofiche
- presenza di anomalie ossee che complicano la deformità ed i trattamenti futuri
- il trattamento ortesico non è efficace
- per arrestare la progressione della deformità è necessario l' intervento chirurgico



Scoliosi distrofica di Tipo I

- cifosi toracica minore di 50°
 - considerare artrodesi strumentata posteriore

Scoliosi distrofica di Tipo II

- cifosi toracica maggiore di 50°
 - considerare artrodesi anteriore + posteriore
 - innesto osseo sul lato concavo
 - immobilizzazione postoperatoria con gesso oppure busto fino ad 1 anno
 - la sola laminectomia non è consigliata: non elimina i sintomi neurologici e peggiora la cifosi

Spine (Phila Pa 1976). 1999 Nov 1;24(21):2247-53.

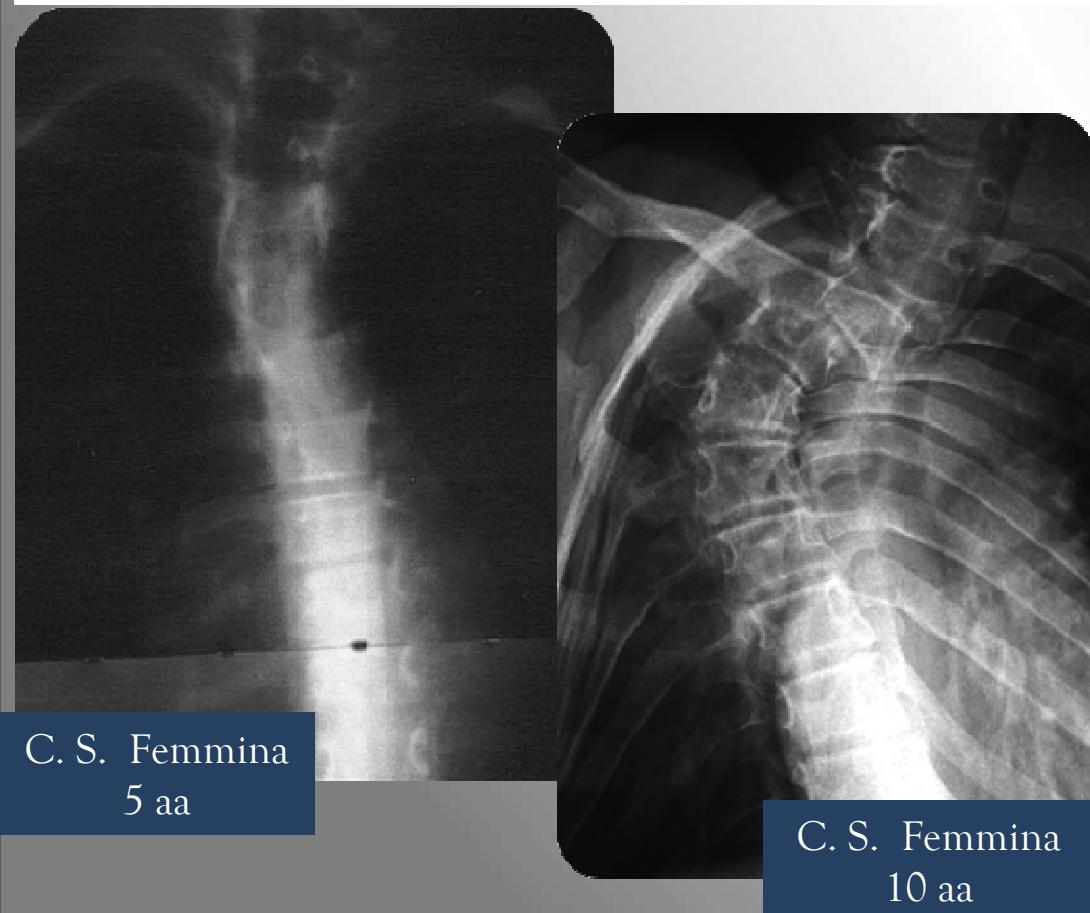
Surgical correction of dystrophic spinal curves in neurofibromatosis. A review of 56 patients.
[Parisini P](#), [Di Silvestre M](#), [Greggi T](#), [Paderni S](#), [Cervellati S](#), [Savini R.c](#)

Aspetti ortopedici

Scoliosi

"Modulazione"

- un processo mediante il quale le manifestazioni distrofiche si sviluppano nel tempo. Alcuni Autori usano questo termine per descrivere un cambiamento nella morfologia della curva scoliotica da una curva lentamente progressiva ad una curva rapidamente progressiva con esordio di alterazioni distrofiche



- La percentuale di conversione delle curve non distrofiche in curve distrofiche è del 65%; la modulazione è presente nel 81% dei pazienti che manifestano scoliosi prima dell' età di 7 anni.

Spine (Phila Pa 1976). 2000 Jan;25(1):69-75.
Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type 1.
[Durrani AA](#), [Crawford AH](#), [Chouhdry SN](#),
[Saifuddin A](#), [Morley TR](#).

- L'eventualità di modulazione dovrebbe essere attentamente monitorata per prevenire la progressione della deformità in pazienti giovani al di sotto dei 10 anni

Aspetti ortopedici

- rappresenta una manifestazione rara della NF1, ma può essere altamente evolutiva e portare ad una severa deformità del rachide cervicale già in età precoce
- l'evoluzione può essere insidiosa e la deformità può essere asintomatica nello stadio iniziale
- esiste poca evidenza in letteratura riguardo la cifosi cervicale in pazienti affetti da NF1

Cifosi cervicale

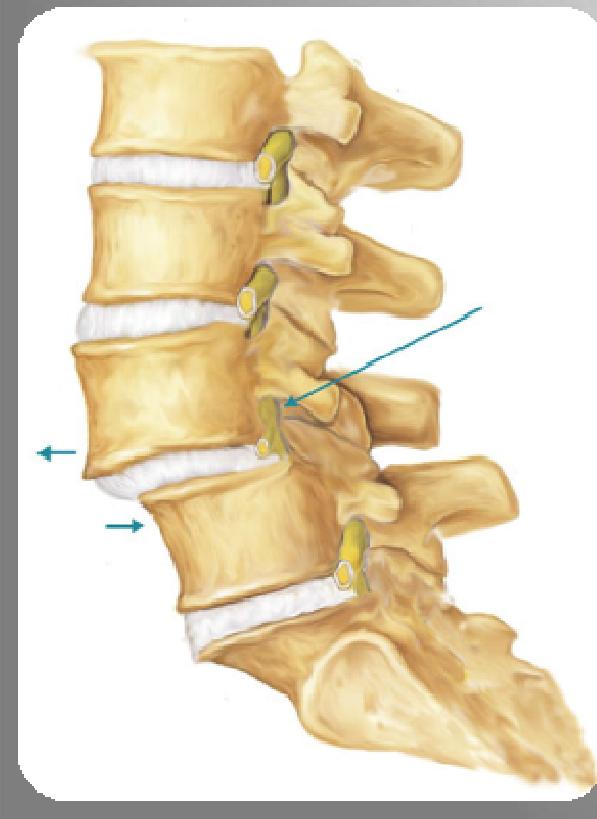


Non è chiaro se l'incidenza della spondilolistesi è più elevata in pazienti con NF1 rispetto alla popolazione generale

J Am Acad Orthop Surg 2010;346-357

Orthopaedic manifestation of Neurofibromatosis Type 1 A.

[David S. Filderman, Charles Giordan, Lauren Fonseca](#)



Spesso associata a neurofibromi foraminali e/o ectasia durale

Il diametro peduncolare, tipicamente ristretto, può compromettere l'applicazione di viti peduncolari

Esiste poca evidenza in letteratura sul trattamento delle deformità vertebrali in NF1
... prevalentemente “raccomandazioni basate sull’esperienza”
... mancanza di “evidence based medicine”

Spine (Phila Pa 1976). 1999 Nov 1;24(21):2247-53.

Surgical correction of dystrophic spinal curves in neurofibromatosis. A review of 56 patients.

[Parisini P](#), [Di Silvestre M](#), [Greggi T](#), [Paderni S](#), [Cervellati S](#), [Savini R.c](#)

Arch Orthop Trauma Surg. 2009 Jul;129(7):915-21. Epub 2008 Jul 24.

Successful use of posterior instrumented spinal fusion alone for scoliosis in 19 patients with neurofibromatosis type-1 followed up for at least 25 months.

[Li M](#), [Fang X](#), [Li Y](#), [Ni J](#), [Gu S](#), [Zhu X](#).

J Bone Joint Surg Br. 1989 Mar;71(2):246-51.

Scoliosis in neurofibromatosis. The natural history with and without operation.

[Calvert PT](#), [Edgar MA](#), [Webb PJ](#).

Spine (Phila Pa 1976). 1992 Aug;17(8 Suppl):S244-8.

Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis.

[Akbarnia BA](#), [Gabriel KR](#), [Beckman E](#), [Chalk D](#).

Clin Orthop Relat Res. 1989 Aug;(245):29-42.

Pitfalls of spinal deformities associated with neurofibromatosis in children.

[Crawford AH](#).

J Bone Joint Surg Am. 1979 Jul;61(5):677-94.

Spine deformity in neurofibromatosis. A review of one hundred and two patients.

[Winter RB](#), [Moe JH](#), [Bradford DS](#), [Lonstein JE](#), [Pedras CV](#), [Weber AH](#).

J Bone Joint Surg Am. 1976 Jul;58(5):695-702.

Neurofibromatous scoliosis. Natural history and results of treatment in thirty-seven cases.

[Chaglassian JH](#), [Riseborough EJ](#), [Hall JE](#).

Scoliosi

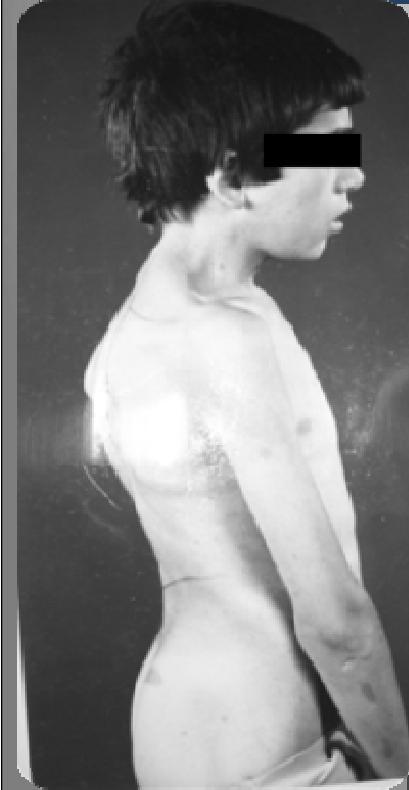
La nostra esperienza

- più di 100 pz trattati presso la Nostra Divisione dal 1971 al 2008 per scoliosi in NF1
- in 82 pazienti la deformità era associata a alterazioni distrofiche tipiche della NF1
- 43 maschi e 39 femmine
- storia familiare positiva per NF1 nel 30% dei casi
- età media 15.7 anni (s.d. 8.7 anni)
- approccio chirurgico: solo posteriore 55 casi, doppio approccio anteriore-posteriore 12 casi, solo anteriore 15 casi

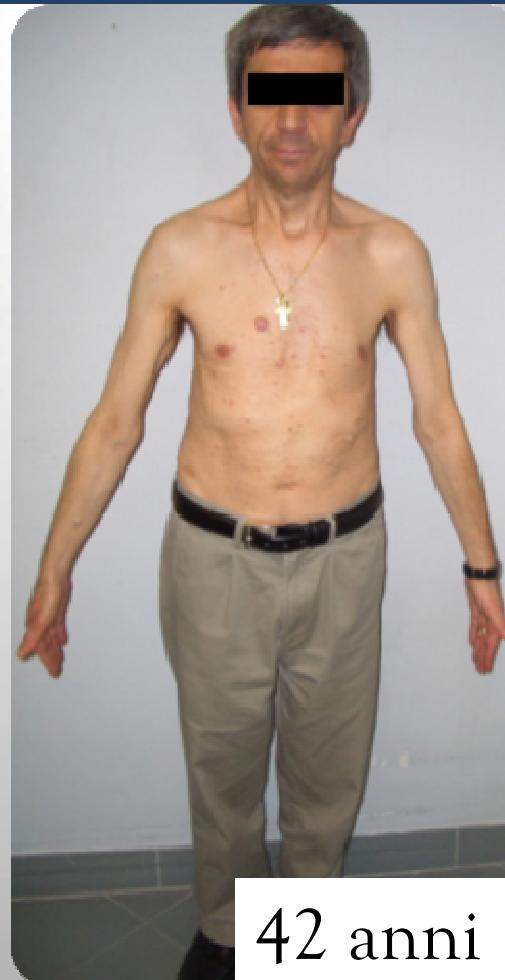
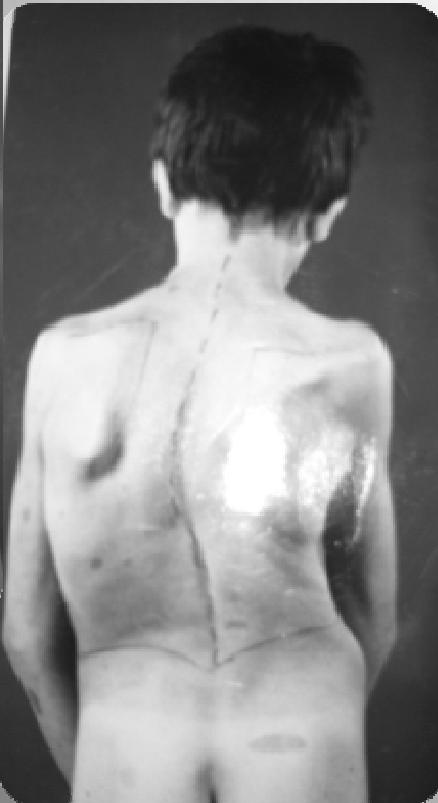
- 23 pazienti: tra I 4 e 10 anni
- artrodesi strumentata con approccio posteriore in 15 casi
- artrodesi combinata con approccio anteriore e posteriore in 7 casi
- strumentazione senza artrodesi in 1 caso
- entità media della scoliosi 48°
- correzione media della deformità 60%
- complicanze totali 24%
- complicanze maggiori 7%

- buoni risultati dopo follow-up medio di 5 anni
- risultati migliori con le nuove tecniche chirurgiche (*viti peduncolari*)

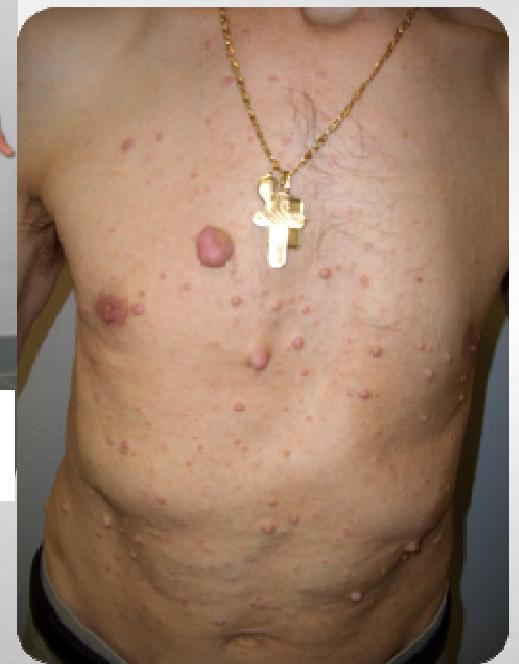
Scoliosi



12 anni



42 anni



- Il Nostro massimo Follow-up: 30 anni

Cifosi cervicale

Materiale e Metodo

- 3 pz con cifosi cervicale in NF1 trattati nella Nostra Divisione negli ultimi 15 anni
- Tutti i pazienti sono stati trattati in età adolescenziale: range d'età dai 10 ai 15 anni
- I pazienti presentavano una severa cifosi cervicale tra i 75° and 85° con associate severe alterazioni distrofiche a carico dei corpi vertebrali
- In 1 caso la cifosi cervicale era l'unica manifestazione clinica della NF1
- Nella RMN, evidenza di compressione midollare all'apice della deformità
- Sintomi comuni presenti in tutti i pazienti:
 - cervicalgia cronica persistente
 - disturbi neurologici e nella deambulazione e nella coordinazione motoria
 - ipereflessia tendinea agli arti superiori ed inferiori

Scoliosi

Risultati

- Tutti i pazienti sono sottoposti nella stessa maniera:
 - inizialmente, sottoposti a trazione mediante Halo jacket per circa 3 settimane, ottenendo una soddisfacente riduzione della cifosi
 - successivamente, è stato eseguita un'artrodesi strumentata mediante doppio approccio (anteriore e posteriore) in due tempi nella stessa seduta operatoria

- Follow-up medio 8 anni (range 5 -10 anni):

- valori medi della cifosi stabili: 32.5°
(correzione media 60%)

- regressione del dolore e dei sintomi neurologici

