

# Teste piccole, teste grandi, teste storte

## Inquadramento e trattamento neurochirurgico delle craniostenosi e delle malformazioni cranio-facciali

LORENZO GENITORI, FLAVIO GIORDANO, FEDERICO MUSSA, MASSIMILIANO SANZO, LUIGI SARDO, GIOVANNI DI PIETRO, PIERARTURO DONATI

Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico "Anna Meyer", Firenze

*Le teste piccole (per microcefalia o craniostenosi) e le teste grandi (per macrocefalia o idrocefalo) sono rare e richiedono una pronta attenzione, già dalle prime settimane di vita. Le teste storte invece sono frequenti, specialmente dopo la campagna "back to sleep", ma si aggiustano quasi sempre da sole. Riconoscere tempestivamente quelle che avranno bisogno del chirurgo non è difficile, ma bisogna sapere.*

Le deformità morfologiche del cranio sono frequenti in età pediatrica, mentre le craniostenosi vere, dovute a una ossificazione prematura di una o più suture craniche, sono relativamente rare<sup>1-3</sup>. La distinzione tra un dismorfismo cranico posizionale e una vera saldatura precoce di una sutura cranica per cause genetiche o metaboliche può essere talvolta difficile, soprattutto nel neonato<sup>1-3</sup>. Le anomalie posizionali non sono infatti rare e possono essere dovute alla malposizione fetale in utero e/o alla posizione raccomandata dal 1992 durante il riposo per ridurre il rischio della sindrome da morte improvvisa del neonato (SIDS: *Sudden Infant Death Syndrome*), e consolidata dalla posizione di comfort che il neonato successivamente assume in modo preferenziale<sup>3,4</sup>.

La chiusura precoce di una o più suture craniche è un processo dinamico che inizia in epoca prenatale e conduce a una serie di caratteristiche morfologiche e cliniche che sono specifiche per ogni sutura coinvolta e quindi per ogni tipo di craniostenosi<sup>1-3,5-7</sup>. Tuttavia, le malformazioni cranio-facciali costituiscono un'ampia gamma di patologie caratterizzate non solo dalla fusione di una sutura della volta del cranio, ma anche e

### SMALL, BIG AND CROOKED HEADS

(*Medico e Bambino* 2007;26:155-159)

#### Key words

Craniostenosis, Cranio-facial malformation

#### Summary

*The right and early diagnosis of craniostenosis is a mainstay in their surgical management. The Pediatrician often makes the first medical examination of a child with a suspected cranio-facial malformation. The aim of this paper is describing the fundamentals of craniostenosis management and giving to the Pediatrician the tools to make their correct diagnosis.*

soprattutto della base cranica e dei vari segmenti facciali<sup>1-3,6,7</sup>. In presenza inoltre di un dismorfismo cranio-facciale sindromico, un ritardo mentale può essere peculiare<sup>2,3</sup>. Diagnosi differenziale e trattamento neurochirurgico sono discussi in questo lavoro con l'obiettivo di rendere più facile la diagnosi precoce da parte del pediatra curante.

### DEFINIZIONE, DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE DELLE CRANIOSTENOSI

La vera craniostenosi (**craniostenosi primaria o vera**) si caratterizza per una fusione o ossificazione prematura di una o più suture craniche, seguita da

una crescita compensatoria che interessa le suture non coinvolte nel processo patologico<sup>1-3</sup>. A questo proposito va ricordato che i tempi di chiusura delle suture craniche sono differenti a seconda della sutura considerata: metopica, 3 anni; coronale, 12-24 mesi; sagittale, 24 mesi; lambdoidea, 2 anni; fontanella lambdoidea, 2 mesi; fontanella bregmatica, 6-18 mesi<sup>1-3,5</sup>. La vera craniostenosi deve essere distinta sia dalle anomalie craniche legate alla malposizione in utero o dovute a un decubito preferenziale nella vita neonatale (per esempio la cosiddetta plagiocefalia posteriore posizionale, che verrà discussa in seguito), sia da tutte le altre condizioni patologiche che possono ripercuotersi sulla morfologia del cranio

**CLASSIFICAZIONE DIAGNOSTICA DELLE CRANIOSTENOSI E RISCONTRO OBIETTIVO DEL PEDIATRA CURANTE**

Nome	Sutura	Morfologia	Crescita compensatoria
<b>Craniostenosi semplici</b>			
Scafocefalia (Figura 1)	Sagittale	Dolicocefalia; cresta sagittale Testa "allungata"; "macrocrania"	Frontale+occipitale
Trigonocefalia (Figura 2)	Metopica+ basicranio	Cresta metopica; ipotelorismo Ipoplasi frontale; infossamento bitemporale Testa "con cresta e fronte triangolare"	Temporale bilaterale
Plagiocefalia posteriore	Lambdaide	Appiattimento occipitale unilaterale Testa "appiattita o schiacciata con asimmetria posteriore"	Occipitale controlaterale
Plagiocefalia posteriore posizionale (Figura 3)	No vera sinostosi precoce della lambdaide	Appiattimento occipitale unilaterale Testa "appiattita o schiacciata con asimmetria posteriore"	Occipitale controlaterale
<b>Craniostenosi complesse</b>			
Oxicefalia (Figura 4)	Multiple (coronale+ sagittale e/o lambdaide)	Ipoplasi frontale Angolo naso-frontale >180° Diminuzione del volume del cranio Testa "a punta"	Regione bregmatica
Brachicefalia (Figura 5)	Multiple (coronali bilaterali + sfenofrontale)	Ipoplasi frontale Ipoplasi orbitaria bilaterale Riduzione del diametro sagittale Testa "piatta con naso infossato a sella"	Temporale bilaterale
Plagiocefalia anteriore (Figura 6)	Multiple (coronale unilaterale + sfenozigomatica)	Appiattimento frontale unilaterale Distopia orbitaria unilaterale Asimmetria facciale Testa "storta con naso e orbita deviati; asimmetria cranica e facciale"	Temporale omolaterale Stiramento dell'orbita
<b>Craniostenosi sindromiche</b>			
Sindrome di Crouzon (Figura 7)	Multiple (coronali bilaterali + sfenofrontale) Massiccio facciale con strutture nasali	Diminuzione del volume cranico (→Oxicefalia) Proptosi e orbite corte Retrusione facciale Testa "bozzoluta con esoftalmo"	Regione bregmatica
Sindrome di Apert (Figura 8)	Multiple (coronali bilaterali + sfenofrontale) Massiccio facciale con strutture nasali	Diminuzione del diametro sagittale (→Brachicefalia) Retrusione facciale Palato ogivale Sindattilia mani e piedi Testa "corta con esoftalmo e sindattilia"	Regione temporale

Tabella 1

(**craniostenosi secondaria o pseudocraniostenosi**)<sup>1-4</sup>. A questo secondo gruppo appartengono le malattie metaboliche (glicogenosi tipo sindrome di Hurler e di Morquio, ipotiroidismo), le malattie dell'osso (acondroplasia, osteomalacia), le malattie ematologiche (talassemia, policitemia vera), le malattie neurologiche (microcefalia, traumi cra-

nici, ischemie cerebrali, idrocefalo), e ancora le forme iatrogene (iperdrenaggio da shunt liquorale) e secondarie all'uso di farmaci in gravidanza (acido retinoico, difenilidantoina)<sup>2,3</sup>. Le craniostenosi possono essere diagnosticate e classificate in base a tre parametri essenziali valutabili con il semplice esame obiettivo: 1) morfologia cranica; 2) tipo e

numero di suture coinvolte; 3) crescita compensatoria. Nella *Tabella 1* sono sintetizzati la classificazione diagnostica delle craniostenosi e il riscontro obiettivo comune che può essere fatto dal pediatra curante.

La seconda fase del processo diagnostico può includere la valutazione neuroradiologica (che diventa necessaria e

tassativa ogni qual volta si sospetti una malformazione cerebrale associata come nelle forme complesse e sindromiche, o in presenza di un esame neurologico obiettivo patologico). La terza fase corrisponderà al trattamento neurochirurgico come indicato dallo specialista e sulla base dei risultati della seconda fase, necessaria anche a definire la prognosi e la tecnica di correzione da utilizzare.

### EPIDEMIOLOGIA

La reale incidenza delle craniosinostosi nella popolazione generale non è ben definita a causa delle variazioni etniche che influiscono notevolmente sul tipo e sulla frequenza di questa malformazione<sup>1,5</sup>. Studi recenti hanno riportato una incidenza generale di circa 0,4-29/1000 neonati. La frequenza di ogni sottotipo di craniosinostosi consegnata alla letteratura è la seguente: oxicefalia 1%, scafocefalia 50%, brachicefalia 5,3%, cranio-facio-stenosi complesse 4,2%, plagiocefalia 13%, trigonocefalia 21,6%<sup>1,5</sup>. Nella nostra serie personale (1984-2006) di 1828 craniosinostosi, abbiamo osservato la seguente distribuzione di prevalenza:

scafocefalia 26,3%; plagiocefalia 25%; trigonocefalia 19,4%; brachicefalia 8,1%; craniosinostosi multisuturaria 3,7%; sindrome di Crouzon, 3%; sindrome di Apert 2,5%; sindrome di Saethre-Chotzen 1,5%; sindrome di Pfeiffer 1%; oxicefalia 0,9%.

### INQUADRAMENTO GENETICO ED EZIOLOGIA

Vari fattori ambientali, farmaci anti-epilettici assunti in gravidanza, e soprattutto fattori genetici sono annoverati nelle ipotesi eziologiche delle craniosinostosi<sup>1,3</sup>.

La maggior parte dei casi di craniosinostosi sono forme sporadiche sotto forma di malformazione isolata, anche se sono state descritte più di 100 sindromi associate a craniosinostosi e ad altre malformazioni sistemiche<sup>2,3</sup>. Ad esempio, nella sindrome di Apert la coesistenza della sindattilia a carico degli arti superiori e inferiori definisce la condizione sindromica di acro-cefalo-sindattilia<sup>1,3</sup>. In caso di forme familiari di craniosinostosi, l'ereditarietà è solitamente di tipo autosomico dominante, anche se sono possibili forme sporadiche associate a nuove mutazioni cromosomiche<sup>2,3</sup>.

I recenti progressi della genetica e della biologia molecolare hanno permesso di chiarire ulteriormente i meccanismi genetici alla base delle craniosinostosi, identificando in alcuni geni coinvolti nello sviluppo dello scheletro il substrato fisiopatologico della prematura ossificazione delle suture. I geni interessati sarebbero quelli corrispondenti ai recettori per i fattori di crescita dei fi-



Figura 3. Plagiocefalia posteriore posizionale.

broblasti (*Fibroblast Growth Factor Receptor*, FGFR), e in particolare FGFR1, FGFR2, FGFR3, e, scoperto recentemente, il gene TWIST2,3. Dall'analisi della relazione tra genotipo e fenotipo sarebbe emersa inoltre una nuova classificazione in presenza di mutazioni ricorrenti a carico del gene TWIST e del gene FGFR3 (mutazione 252 Pro-Arg). In questo gruppo sarebbero contenute la brachicefalia isolata o sindromica (sindrome di Muenke), e le forme asimmetriche come la plagiocefalia anteriore isolata o associata alla sindrome di Saethre-Chotzen; queste craniosinostosi costituirebbero una spettro fenotipico continuo della stessa mutazione e possono essere definite come "craniosinostosi TWIST e FGFR3 associate". La presenza di queste mutazioni è stata inoltre associata a cattivi risultati chirurgici per recidiva del dismorfismo<sup>2,3,8</sup>. Lo screening genetico non serve quindi solo all'inquadramento diagnostico della malformazione, ma anche alla pianificazione del programma di correzione chirurgica, utilizzando eventualmente i nuovi dispositivi di fissazione cranio-facciale in materiale riassorbibile<sup>8</sup>.

Le sindromi di Apert, Crouzon e Pfeiffer possono essere associate a mutazioni a carico del gene FGFR1 e FGFR2. In particolare, la presenza nella sindrome di Crouzon di mutazioni particolari a carico del gene FGFR2 (FGFR2IIIc) sarebbe associata ad anomalie peculiari della fossa cranica posteriore (anomia di Chiari<sup>1</sup>, verticalizzazione del seno retto, ipoplasia della fossa posteriore, e secondariamente siringomielia)<sup>2,3</sup>.



Figura 1. Scafocefalia.



Figura 2. Trigonocefalia.





Figura 4. Oxicefalia.



Figura 5. Brachicefalia.

Accanto alla classificazione schematica delle craniostenosi esistono altre forme complesse e sindromiche come il cosiddetto “**cranio a trifoglio**” e la “**displasia cranio-telencefalica**” di Cohen<sup>13</sup>. Nel cranio a trifoglio, spesso associato alla cosiddetta sindrome di Pfeiffer, tutte le suture craniche sono coinvolte dal processo di fusione prematura, tranne la sutura temporo-parietale: la crescita compensatoria interessa quindi i diametri trasversali del cranio, configurando la tipica forma trilobata del cranio. Nella **displasia cranio-telencefalica**



Figura 6. Plagiocefalia anteriore.

difficoltà respiratorie associate.

La strategia di trattamento deve innanzi tutto distinguere le craniostenosi vere dalle deformità legate a vizi di postura, come la plagiocefalia posteriore posizionale. In un secondo tempo, vanno differenziate le craniostenosi vere semplici, che coinvolgono soltanto le suture della volta cranica (scafocefalia), dalle forme più complesse che si associano ad anomalie orbitarie e del basicranio (plagiocefalia anteriore e brachicefalia)<sup>13,5,7</sup>. Questa analisi pre-chirurgica è cruciale poiché esiste una stretta e complessa relazione tra le strutture del basicranio e lo sviluppo delle ossa della volta (neurocranio) e della faccia (splancocranio).

In presenza di anomalie da postura (plagiocefalia posteriore posizionale, con conformazione cranica a forma di parallelepipedo con asimmetria dell'orecchio) è sufficiente correggere la posizione del bambino, utilizzando anche cuscini disegnati in modo da favorire l'appoggio controlaterale all'appiattimento dell'occipite<sup>25,9</sup>. Nei casi più severi, con plagiocefalia posteriore vera (sinostosi precoce della sutura lambdoidea con conformazione cranica a forma di rombo e asimmetria dell'orec-

di Cohen si verifica una vera e propria protrusione dell'encefalo attraverso la fontanella bregmatica risparmiata dalla ossificazione. In letteratura esistono inoltre numerose forme di cranio-facio-stenosi multisutarie non classificate e spesso associate a condizioni sindromiche.

## TRATTAMENTO NEUROCHIRURGICO

Le indicazioni al trattamento chirurgico devono prendere in considerazione la problematica estetica, funzionali, oftalmologiche, e le eventuali

## MESSAGGI CHIAVE

- ❑ La diagnosi esatta e precoce delle craniostenosi è cardine del loro corretto trattamento chirurgico.
- ❑ Il pediatra curante è spesso colui che per primo esamina un bambino affetto da deformità cranio-facciale, e quindi costituisce a sua volta un anello fondamentale del processo diagnostico.
- ❑ Le craniostenosi possono essere semplici, simmetriche o asimmetriche (interessamento di una sola sutura, sagittale, o metopica, o lambdoidea), oppure complesse, multiple (coronale + sagittale, coronale + lambdoidea, coronale + sfenofrontale, coronale + sfenozigomatica). Tutte richiedono un intervento cranio-chirurgico entro i primi mesi di vita. Per le prime è in genere sufficiente un trattamento non invasivo.
- ❑ Le craniostenosi sindromiche (Crouzon, Apert, Pfeiffer) sono spesso associate a stenosi-atresia coanale che costituisce la prima urgenza chirurgica, mentre la craniostenosi andrà affrontata entro i primi 4-6 mesi.
- ❑ Le asimmetrie posizionali del cranio (plagiocefalia, appiattimento asimmetrico dell'occipite) sono molto comuni e raramente si accompagnano a stenosi precoce della sutura lambdoidea. Queste ultime si giovano di un caschetto di rimodellamento; le altre si correggono con semplici consigli di posizione.
- ❑ Le craniostenosi semplici si possono trattare con interventi non invasivi tra i 3 e i 6 mesi di vita. Dopo questa età l'intervento è usualmente più complesso.
- ❑ Anche per le craniostenosi complesse l'età di elezione per l'intervento è tra i 3 e i 6 mesi di vita.

chio), può essere associato un caschetto di rimodellamento cranico<sup>23,9</sup>.

Nel bambino di età compresa tra i 3 e i 6 mesi, la scafocefalia può essere trattata semplicemente mediante la rimozione della sutura sagittale (“stripping sagittale”)<sup>15</sup>. Nel bambino più grande (> 6 mesi) è invece necessario ricorrere a interventi più estesi per consentire una espansione trasversale del cranio (craniotomia tipo “π” modificato)<sup>15</sup>. Negli ultimi due anni si è sviluppata anche in questo caso una metodica mini-invasiva che consente una buona espansione cra-

Figura 7. *Sindrome di Crouzon.*Figura 8. *Sindrome di Apert.*

nica mediante due piccole incisioni cutanee attraverso cui effettuare le craniectomie<sup>10</sup>. In questo gruppo di craniostenosi l'indicazione è prevalentemente estetica.

In presenza invece di craniostenosi più complesse (trigonocefalia, plagiocefalia anteriore, brachicefalia, oxicefalia), con interessamento del basicranio e delle strutture orbitarie, e quindi con il rischio di sviluppare sindromi da ipertensione endocranica e/o strabismo-astigmatismo<sup>11,12</sup>, la chirurgia deve essere effettuata non oltre i 4-6 mesi di vita, e de-

ve avere l'obiettivo di ampliare i volumi cranici e di correggere le anomalie orbitarie (angolo, posizione, volume, e forma)<sup>1,3,5,7</sup>. In caso di mutazioni dei geni FGFR e TWIST associate, è utile utilizzare sistemi di fissaggio cranio-facciale riassorbibili, costituiti da derivati dell'acido poliglicolico<sup>3,8</sup>.

In presenza di craniostenosi sindromiche (sindromi di Crouzon, di Apert, di Pfeiffer), il primo obiettivo è il trattamento alla nascita della stenosi-atresia coanale, spesso associata e responsabile di dispnea ostruttiva. L'intervento di apertura coanale viene non di rado effettuato di urgenza e deve comunque precedere tutti gli altri interventi sul cranio. Questi andranno programmati in un secondo tempo e comunque non oltre i 4-6 mesi, con lo scopo di risolvere la stenosi del cranio e permettere una crescita armonica dell'encefalo e delle strutture orbitarie<sup>1,3,5</sup>.

Le strutture del massiccio facciale devono essere preservate e monitorizzate per la successiva e terza fase di trattamento chirurgico, che andrà infatti programmata nel bambino più grande con crescita facciale completata. Tuttavia, poiché le cranio-facio-stenosi sindromiche possono avere ripercussioni negative sul versante psicologico del bambino anche in età prescolare, procedure chirurgiche in più fasi possono essere talvolta programmate in una fa-

se più precoce, utilizzando ad esempio sistemi di osteo-distrazione dinamica interni ed esterni, efficaci nel garantire l'avanzamento facciale definitivo<sup>1,3,5,8</sup>. Interventi di rinoplastica, di cantopessia interna/esterna, e di correzione dell'ipertelorismo possono a loro volta essere efficaci in questo ambito<sup>1,3,5</sup>.

#### Indirizzo per corrispondenza:

Lorenzo Genitori

e-mail: [l.genitori@meyer.it](mailto:l.genitori@meyer.it)

#### Bibliografia

1. Marchac D, Renier D. Chirurgie Cranio-Faciale des Craniostenoses. Paris: MEDSI, 1981.
2. Cohen MM, MacLean RE. Craniosynostosis. Diagnosis, evaluation and management. 2nd edition. New York: Oxford University Press, 2000.
3. Renier D, Arnaud E, Marchac D. Craniostenoses - Rapport à la Société de Neurochirurgie de Langue Française. Neurochirurgie 2006;52: 2-3.
4. Peitsch WK, Keefer CH, LaBrie RA, Mulliken JB. Incidence of cranial asymmetry in healthy newborns. Pediatrics 2002;110(6):e 72.
5. Goodrich JT, Hall CD. Craniofacial anomalies: growth and development from a surgical perspective. New York: Thieme, 1995.
6. Genitori L, Zanon N, Denis D, et al. The skull base in plagiocephaly. Childs Nerv Syst 1994; 10(4):217-23.
7. Genitori L, Cavalheiro S, Lena G, Dollo C, Choux M. Skull base in trigonocephaly. Pediatr Neurosurg 1991-1992;17(4):175-81.
8. Genitori L, Giordano F, Mussa F, Sanzo M, Sardo L, Donati PA. Surgical results and morbidity in Pediatric Craniofacial Surgery with bioresorbable fixation devices. Reprinted from 13th World Congress of Neurological Surgery. Bologna: Medimond International Proceedings, 2005:523-6.
9. Bruner TW, David LR, Gage HD, et al. Objective outcome analysis of soft shell helmet therapy in the treatment of deformational plagiocephaly. J Craniofac Surg 2004;15(4): 643-50.
10. Di Rocco C. How to decrease the impact of surgical scar in the correction of sagittal synostosis. Childs Nerv Syst 2003;19(1): 42-5.
11. Denis D, Genitori L, Conrath J, Lena G, Choux M. Ocular findings in children operated on for plagiocephaly and trigonocephaly. Childs Nerv Syst 1996;12(11):683-9.
12. Denis D, Genitori L, Bardot J, Saracco JB, Choux M, Maumenee IH. Ocular findings in trigonocephaly. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1994;32(12):728-33.