

# Craniosinostosi, un gruppo di rare malformazioni craniche del neonato

Dettagli

Autore: Rachele Mazzaracca  
, 20 Marzo 2018



**Dott.ssa Wanda Lattanzi (Roma): “è sempre auspicabile un rapido e corretto inquadramento del paziente, alla nascita o nei mesi immediatamente seguenti. Per questo è necessaria una maggiore conoscenza di tali patologie”**

In medicina, craniosinostosi e craniostenosi sono due termini che vengono spesso utilizzati come sinonimi. In realtà, la parola **craniosinostosi**, che **significa ossificazione delle suture**, è il nome appropriato da utilizzare per definire **un gruppo di patologie caratterizzate da malformazioni della struttura cranica del neonato**, patologie che talvolta possono dar luogo anche a una riduzione del volume del cranio, oltretutto a un fenomeno di craniostenosi.

**Le craniosinostosi sono malformazioni della struttura ossea del cranio derivanti dall'ossificazione precoce di una o più suture craniche** durante la vita prenatale. Il risultato di questo processo è una crescita irregolare del cranio, che è costretto ad accrescersi nella direzione in cui non incontra resistenza. In condizioni normali, il cervello dei neonati si sviluppa aumentando il proprio volume in armonia con la progressiva crescita ossea del cranio, in un processo che si conclude, di solito, entro i due anni. Alla nascita, infatti, le ossa del cranio sono separate dal tessuto fibro-cartilagineo delle suture e dalle fontanelle, che sono zone fibrose che si trovano all'incrocio delle suture. **Se una o più di queste suture si chiude prematuramente** - come accade nel caso delle craniosinostosi - **il cranio si espande lungo le suture che rimangono aperte causando una malformazione**. Queste patologie vengono solitamente diagnosticate nel periodo neonatale, anche se a volte possono richiedere alcuni mesi per essere identificate. L'incidenza è di 1/2000-2500 nati vivi, con un maggior numero di maschi colpiti.

Come afferma la **dottoressa Wanda Lattanzi**, medico genetista e ricercatore in Biologia Applicata presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore a Roma, **“le craniosinostosi sono malattie molto eterogenee. Si distinguono forme semplici e complesse, in base al tipo e al numero di suture interessate, e forme sindromiche e non sindromiche (isolate), sulla base della presenza o meno di altri segni e sintomi associati (malformazioni in altre regioni del corpo, ritardo dello sviluppo, etc.). Le craniosinostosi semplici (una sola sutura coinvolta) non sindromiche sono le forme più frequenti, pur restando nell'ambito delle malattie rare. Per le varianti isolate è più complicato definire la causa, che spesso può essere multifattoriale, cioè legata ad una combinazione di fattori genetici e ambientali (esposizione ad agenti chimici o fisici durante la gravidanza) non ancora chiariti. Invece, per le forme sindromiche, che spesso sono anche forme complesse (più suture coinvolte), è più frequente identificare una causa genetica”**.

Sono stati individuati anche dei fattori di rischio da tenere in considerazione a fini diagnostici, ad esempio una nascita pretermine (meno di 37 settimane), peso inferiore ai 2500gr., gravidanza gemellare, età paterna oltre i 40 anni, cause iatrogene, patologie metaboliche o ematologiche. **La diagnosi di craniosinostosi o viene effettuata sulla base di una visita medica e viene confermata mediante la tomografia computerizzata (TC) del cranio con ricostruzioni tridimensionali.** In alcuni centri specializzati è possibile ricorrere ad un esame ecografico ad alta risoluzione che consente di valutare lo stato di ossificazione delle suture. “Le comuni tecniche di diagnosi prenatale invasive (amniocentesi, villocentesi) e non (analisi del DNA fetale nel sangue materno) - continua la dottoressa Lattanzi - non consentono di fare diagnosi di mutazioni geniche associate a craniosinostosi. **Alcuni studi hanno valutato la possibilità di fare diagnosi prenatale tramite ecografia morfologica ad elevata sensibilità in alcune forme sindromiche,** per le quali la gravità delle malformazioni consente un più facile inquadramento ecografico. Questo è meno facile da ottenere per le forme semplici. Tuttavia, il quadro clinico di queste ultime rappresenta una malattia piuttosto 'benigna', per la quale il ricorso a una diagnosi prenatale non risulterebbe indispensabile. Un rapido e corretto inquadramento alla nascita o nei mesi immediatamente seguenti è invece sempre auspicabile. Per questo ritengo necessaria una più ampia diffusione della conoscenza in materia da parte dei professionisti del settore su tutto il territorio italiano, al fine di garantire standard di assistenza e cura più omogenei”.

**Per queste patologie, l'unico trattamento possibile, al momento, è l'intervento chirurgico,** affiancato dalle terapie per eventuali sintomi associati. Si tende a operare entro il primo anno di vita, per ridurre al minimo i danni da compressione dell'encefalo e delle strutture orbitarie e per ottenere migliori risultati estetici. **Non esiste una procedura standard,** e ogni caso è valutato in modo approfondito per scegliere il periodo migliore per l'operazione e la tipologia di intervento necessario.

# Craniosinostosi: possono essere semplici o complesse, isolate o sindromiche

Dettagli

Autore: Rachele Mazzaracca

, 20 Marzo 2018

**La dottoressa Wanda Lattanzi (Roma): “sono oltre 70 i geni coinvolti nello sviluppo di queste patologie. Il test genetico è solitamente indicato in presenza di forme sindromiche”**

**Alla base della craniosinostosi**, ossia della riduzione del volume del cranio del neonato, **ci possono essere diversi fattori**, tra cui l'eventualità che il feto mantenga a lungo una determinata posizione nell'utero materno o il verificarsi di un parto traumatico, con l'utilizzo di forcipe o ventosa. **Tra questi fattori ci sono anche le craniosinostosi**, malformazioni rare caratterizzate dalla fusione precoce delle suture craniche.

Innanzitutto, **le craniosinostosi vengono classificate in semplici o complesse**, a seconda della tipologia e del numero di suture ossificate. In base a questo principio, si distinguono quattro forme di **craniosinostosi semplici**:

- **Plagiocefalia**: fusione di una sola sutura coronale, cioè tra l'osso frontale e una sola delle ossa parietali, con conseguente cranio deformato.
- **Brachicefalia**: fusione delle due suture coronali, cioè tra le ossa parietali e il frontale, che comporta la fronte piatta e larga. Si possono presentare altre caratteristiche, come l'infossamento orbitale e la prominenza dei globi oculari. Rischio di brachicefalia e di aumento della pressione intracranica.
- **Scafocefalia**: fusione prematura della sutura sagittale, cioè tra le ossa parietali (forma allungata del cranio). È la forma più comune e colpisce maggiormente i maschi, specialmente nei casi di gemelli monozigoti. Raramente causa un aumento di pressione endocranica.
- **Trigonocefalia**: fusione prematura della sutura frontale, cioè tra le due componenti dell'osso frontale, che determina la formazione di una cresta mediana, con conseguente fronte a punta. Le forme più gravi possono causare ipotelorismo, che è una condizione in cui i contorni orbitali sono più ristretti e gli occhi sono più vicini. Questa tipologia si può confondere con la Sindrome di Opitz, ma con una TAC tridimensionale si può fare una diagnosi differenziale. Anche in questo caso, la patologia colpisce maggiormente i maschi, specialmente nei casi di gemelli monozigoti.

Per quanto riguarda le forme complesse, tra le cause ci possono essere alterazioni della struttura cromosomica e mutazioni genetiche. La **dottoressa Wanda Lattanzi**, medico genetista e ricercatore in Biologia Applicata presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore a Roma, spiega che attualmente **sono oltre 70 i geni coinvolti in varie forme di craniosinostosi**. “Sebbene i geni siano tanti e molto diversi tra loro, hanno tutti in comune alcuni aspetti funzionali che li vedono **implicati nei meccanismi di osteogenesi (cioè formazione di osso) e dello sviluppo del cranio**”. I geni più frequentemente coinvolti nello sviluppo delle craniosinostosi sono quelli codificanti per i recettori dei fattori di crescita dei fibroblasti (*FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*), il gene *TWIST*, il gene *TCF12*, il gene *MSX2* e il gene *EFNB1*.

Oltre che in semplici e complesse, **le craniosinostosi si suddividono anche in sindromiche o non sindromiche (isolate)**, sulla base della presenza o meno di altri segni e sintomi associati. “I test genetici attualmente disponibili - prosegue la dottoressa Lattanzi - sono indicati solitamente nelle forme sindromiche, nelle quali di solito il quadro clinico consente di ipotizzare il gene o i geni coinvolti. **Nelle forme semplici non sindromiche non è solitamente indicato un test genetico**, ma i bambini vengono seguiti nel tempo. In alcuni centri, come nel nostro, presso l’Università Cattolica – Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma, vengono portati avanti protocolli sperimentali per valutare a fondo anche i pazienti con forme semplici”.

Le **craniosinostosi sindromiche** sono numerose e presentano quadri clinici piuttosto complessi.

La **sindrome di Apert** (1/100 000-160 000), ad esempio, è un disordine congenito raro che causa una patologia malformativa caratterizzata da craniosinostosi e sindattilia ossea e cutanea a mani e piedi, che può essere totale. La mascella superiore è ipoplasica e la mandibola è protrudente. Un’altra condizione caratteristica è la fusione delle vertebre cervicali ed erniazione delle tonsille cerebellari. Inoltre, sono presenti anomalie oculari. L’intervento chirurgico al cranio entro i primi 6 mesi di vita può migliorare la prognosi mentale.

La **malattia di Crouzon** (1/50 000 in Europa) è una malattia genetica caratterizzata da craniosinostosi, ipoplasia facciale, esoftalmo, ipoplasia mascellare e prognatismo mandibolare. Ci può essere idrocefalia e la maggioranza dei pazienti affetti presentano ipertensione intracranica che può causare cecità. La craniosinostosi è variabile e di solito consiste nella fusione della sutura coronale, ma può coinvolgere più suture.

La **sindrome di Pfeiffer** (1/100 000) è un disturbo congenito caratterizzato da craniosinostosi bicoronale e malformazioni a mani e piedi a gravità variabile. Ci sono tre varianti di questa sindrome. La tipologia 1 è una forma lieve o moderatamente grave della sindrome ed è caratterizzata da ipoplasia della parte media del viso, anomalie a mani e piedi, ma con sviluppo cognitivo normale. La tipologia 2 è una forma comune e piuttosto grave, caratterizzata da cranio a trifoglio, con conseguente disfunzione neurologica e una compromissione delle vie aeree superiori. Presenta anche anomalie a mani e piedi, anchilosi o sinostosi dei gomiti, idrocefalo, convulsioni, ritardo nello sviluppo. La tipologia 3 è una forma grave che presenta craniosinostosi bicoronale con deficit nello sviluppo della parte centrale del viso, anomalie a mani e piedi, disturbi funzionali correlati gravi come idrocefalo e convulsioni.

La **sindrome di Saethre-Chotzen** (1/25 000-50 000) è una patologia rara caratterizzata da craniosinostosi con fusione della sutura coronale (monolaterale o bilaterale), asimmetria facciale, ptosi, strabismo, orecchie piccole, esoftalmo. Il quadro clinico è variabile: spesso sono presenti brachidattilia, sindattilia parziale, sordità neurosensoriale e/o di conduzione.

La **sindrome di Muenke** (incidenza sconosciuta) è caratterizzata da craniosinostosi coronale (monolaterale o bilaterale) e interessa la morfologia di testa e faccia. Se è bilaterale, è caratterizzata da una riduzione del diametro del cranio, spesso con ridotta profondità delle orbite e ipoplasia mascellare. Il paziente può presentare ipoacusia, brachidattilia, difetti delle ossa carpali e lieve ritardo mentale.