

Όταν το κάταγμα μηριαίου δημιουργεί οικογενειακό πρόβλημα

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Γ. ΜΑΡΚΕΑΣ¹, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Δ. ΜΕΓΑΛΟΟΙΚΟΝΟΜΟΣ², ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΑΘΑΝΑΣΑΚΗΣ¹

¹Β' Ορθοπαιδική κλινική Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π. και Α. Κυριακού»

²Α' Ορθοπαιδική Κλινική, ΑΤΤΙΚΟΝ Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Θήλυ νήπιο ηλικίας 26 μηνών προσκομίσθηκε στα εξωτερικά ιατρεία του Νοσοκομείου μετά από πτώση μέσα στο σπίτι, με κάκωση δεξιού μηρού και άρνηση βάδισης. Οι ακτινογραφίες ανέδειξαν κάταγμα δεξιού μηριαίου επί παθολογικού οστικού υποστρώματος, πλην όμως οι λοιπές παρακλινικές εξετάσεις απεκάλυψαν βαριά μεσογειακή αναιμία, η οποία δεν είχε ουδέποτε διαγνωσθεί και παρέμενε χωρίς θεραπεία. Δεδομένης της κληρονομικής υφής της νόσου και της διαπίστωσης ότι μόνο ο ένας από τους δυο γονείς ήταν φορέας του παθολογικού γονιδίου, ενέκυψε πρόβλημα ενδοοικογενειακό, αναφορικά με τη γνησιότητα της πατρότητας της μικρής ασθενούς.

Λέξεις κλειδιά: β-θαλασσαιμία, οστικές αλλοιώσεις, παθολογικό κάταγμα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μεσογειακές αναιμίες είναι γενετικές διαταραχές που αφορούν την παραγωγή αιμοσφαιρίνης. Σε άτομα με β-μεσογειακή αναιμία, υπάρχει είτε πλήρης έλλειψη της παραγωγής του γονιδίου της β-σφαιρίνης είτε μερική. Στην α-μεσογειακή αναιμία, υπάρχει πλήρης ή μερική έλλειψη παραγωγής του γονιδίου της α-σφαιρίνης. Αναφορικά με τη β-μεσογειακή αναιμία, δύο μείζονα χαρακτηριστικά συνεισφέρουν στην παθογένειά της: α) η ανεπαρκής παραγωγή της β-σφαιρίνης, η οποία οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης (Hb A) και β) η διαταραχή ισορροπίας στην παραγωγή μεταξύ των α- και β-σφαιρινικών αιμοσφαιρίων¹. Στον οστικό μυελό, διαταράσσεται η ωρίμανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων με συνέπεια την αναποτελεσματική ερυθροποίηση. Ο μυελός είναι υπερδραστική

ος, πλην όμως ο ασθενής έχει λίγα δικτυοκύτταρα και βαριά αναιμία εξαιτίας της περίσσειας των α- ως προς τις β- και γ-σφαιρινικές αιμοσφαιρίνες. Ως εκ τούτου, σχηματίζονται τετραμερή α-σφαιρίνης που επιδρούν στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη, βραχύνοντας τη βιωσιμότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων και προκαλώντας αναιμία και αυξημένη ερυθροειδή παραγωγή. Οι γ-σφαιρινικές αιμοσφαιρίνες παράγονται σε αυξημένες ποσότητες, οδηγώντας σε αυξημένη Hb F ($\alpha_2\gamma_2$). Σε μεγάλα ποσά παράγονται εξ άλλου οι δ-σφαιρινικές αιμοσφαιρίνες, οδηγώντας σε αύξηση της Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$)^{2,3}. Η ετερόζυγη μορφή της νόσου είναι συνήθως ασυμπτωματική και εμφανίζει ελαφρά αναιμία και μικροκυττάρωση ενώ η ομόζυγη μορφή, ως αποτέλεσμα της συνεύρεσης δυο ετεροζυγών γαμετών, χαρακτηρίζεται από πλειάδα κλινικών σημείων και οστικών ανωμαλιών, όπως αυτά που περιγράφονται στην μικρή ασθενή της μελέτης μας.

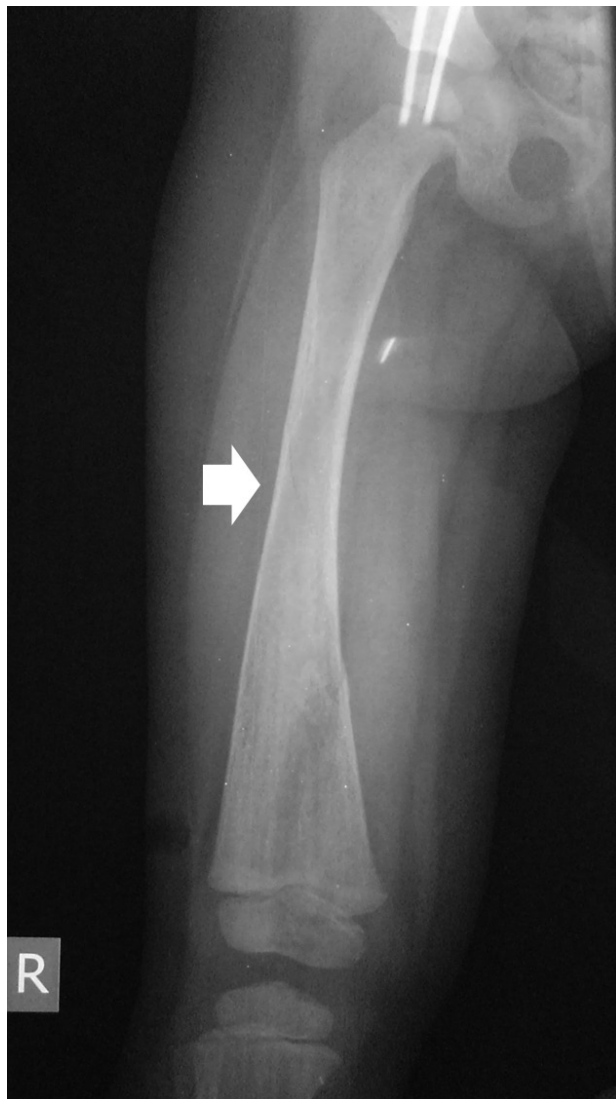
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Σε ημέρα γενικής εφημερίας της κλινικής μας, προσκομίσθηκε θήλυ νήπιο ηλικίας 26 μηνών, με κάκωση δεξιού μηρού και άρνηση ορθοστάτησης και βάδισης. Οι συνοδεύοντες αυτό γονείς, ανέφεραν ότι είχε προηγηθεί πτώση από το δικό του ύψος ενόσω έπαιζε μέσα στο σπίτι. Ο δεξιός μηρός ήταν ελαφρώς οίδηματώδης με τοπική ευαισθησία στην ψηλάφηση ενώ η μικρή ασθενής κρατούσε ακίνητο το άκρο, έχοντας ισχίο και γόνατο σε σύγκληψη. Εντύπωση έκαναν το κάτωχρο προσώπιο, οι υπικτερικοί επιπεφυκοί και το αδύναμο κλάμα.

Οι ακτινογραφίες έδειξαν ρωγμώδες κάταγμα στη μεσότητα του δεξιού μηριαίου, πλην όμως η σύσταση του οστίτη ιστού έγειρε υποψίες για το παθολογικό υπόστρωμα της οστικής κάκωσης. Συγκεκριμένα, επισημάνθηκαν λήπτυνση φλοιού, οστική αραίωση και διεύρυνση μυελικού αυλού (Εικόνα 1). Η ίδια εντύπωση σχηματίσθηκε και με την ακτινογραφία ηλικίας-ισχίων που ακολούθησε (Εικόνα 2). Αποφασίσθηκε η εισαγωγή της ασθενούς στην κλινική και η

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Νικόλαος Γ. Μαρκέας, Σικελιανού 42 Αιγάλεω, 122 43 Αθήνα
E-mail: markeasn@otenet.gr



Εικόνα 1: Ρωγμώδες κατάγμα στη μεσότητα του δεξιού μηριαίου (βέλος). Επισημαίνονται η λήπτυνση του φλοιού, η οστική αραίωση και η διεύρυνση του μυελικού αυλού. α) προσθιοπίσθια προβολή β) πλάγια προβολή.

νοσηλεία της, όχι τόσο για την αντιμετώπιση του κατάγματος αυτού καθαυτού, όσο για την περαιτέρω διερεύνηση της ενδεχόμενης υποκείμενης πάθησης.

Από το περιγεννητικό ιστορικό προέκυψε ότι η ασθενής είχε γεννηθεί με καισαρική τομή (λόγω προηγηθείσας), χωρίς αναπνευστικά προβλήματα, σπασμούς, λοίμωξη ή ίκτερο. Ήταν το τρίτο παιδί της οικογένειας που περιελάμβανε ακόμη ένα 11χρονο αγόρι απολύτως υγιές, καθώς και άλλο ένα αγόρι 9 ετών, το οποίο παρακολουθείται συστηματικά μετά την προσβολή του από λευχαιμία όταν ήταν 18 μηνών. Οι εμβολιασμοί είχαν πραγματοποιηθεί κανονικά στις δέουσες ημερομηνίες, σύμφωνα με το βιβλιάριο υγείας. Ο 29χρονος πατέρας, καταγόμενος από τη Μυτιλήνη, δεν ανέφερε κάποια κληρονομική ή επίκτητη πάθηση ενώ η 26χρονη μητέρα, καταγόμενη από τον Πύργο Ηλείας, δήλωσε ότι έπασχε από σίγμα μεσογειακής αναιμίας.

Το άκρο ακινητοποιήθηκε σε δερματική έλξη, με προσπάθεια να τοποθετηθεί σύντομα σε κδεμόνα, αφότου ο κλινικός και παρακλινικός έλεγχος ολοκληρώνονταν. Εξαιτί-

ας της ύποπτης ακτινολογικής απεικόνισης και της εν γένει κλινικής εικόνας, ελήφθη αίμα για γενική ανάλυση και βιοχημικές εξετάσεις ενώ ζητήθηκαν επίσης βλεννοπολυσακχαρίτες ούρων, λιπιδιοπροφίλ, ένζυμα, υπερηχογραφικός έλεγχος κοιλίας και καρδιολογική εξέταση. Η διαγνωστική σκέψη συνέκλινε περισσότερο στο να αποκλείσουμε κάποια βλεννοπολυσακχαρίδωση ή ένα μεταβολικό νόσημα ή κάποια κληρονομούμενη πάθηση δυσσαπορρόφησης, λόγω ενζυμικής ανεπάρκειας. Προγραμματιζόταν, μέσα στις επρχόμενες ημέρες, να πραγματοποιηθεί γενετικός έλεγχος με μοριακό καρυότυπο ή/και ανάλυση DNA, αν οι συνθήκες το υπαγόρευαν.

Η καρδιολογική εξέταση δεν ανέδειξε κάτι παθολογικό από τη συσταλτικότητα των κοιλιών της καρδιάς, τη λειτουργία των βαλβίδων και την έκφυση των μεγάλων αγγείων. Υπήρχε ήπιο συστολικό φύσημα, φλεβοκομβικός ρυθμός (142 σφύξεις/λεπτό), ισθμός ελεύθερος και ακέραιο το μεσοκοιλιακό και το μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Το υπερηχογράφημα κοιλίας δεν έδειξε παθολογικά ευρήμα-



Εικόνα 2: Ακτινογραφία λεκάνης-ισχίων, όπου αναφάνεται η οστική αραίωση των δοκίδων.

τα από τον έλεγχο του ήπατος, των χοληφόρων, του παγκρέατος, του σπληνός και των νεφρών, εκτός από μια ελαφρά διόγκωση του σπληνός, η οποία επιβεβαιώθηκε αργότερα με την κλινική εξέταση των υποχονδρίων. Η ουροδόχος κύστη ήταν κενή ούρων ενώ δεν υπήρχε ενδοκοιλιακή συλλογή υγρού.

Από τον βιοχημικό έλεγχο σημειώθηκαν τα εξής ευρήματα: σάκχαρο 91mg/dl, ουρία 19mg/dl, κρεατινίνη 0,3mg/dl, ουρικό οξύ 6,6mg/dl, SGOT 43U/l, SGPT 11U/l, αλκαλική φωσφατάση 182U/l, γ-GT 10U/l, CPK 28U/l, LDH 628U/l, λευκώματα ολικά 6,4g/dl, λευκωματίνες 4,3g/dl, χοληστερόλη 112mg/dl, τριγλυκερίδια 83mg/dl, Κάλιο 4,3mEq/l, Νάτριο 136mEq/l, Ασβέστιο 9,7mg/dl, Φωσφόρος 4,4mg/dl, Μαγνήσιο 2,2mg/dl, βιταμίνη B₁₂ 211pg/ml (φ.τ. 200-950), Φυλλικό οξύ 17ng/ml (φ.τ. 3,5-16). Στη γενική εξέταση ούρων σημειώθηκε EB 1020, PH 6,0, ουροχολίνη 1EU/dl, σπάνια ερυθρά αιμοσφαίρια, σπάνια πυοσφαίρια, αρκετοί κρύσταλλοι ουρικού οξέος, ελάχιστοι ουρικά άλατα. Στο ίζημα των ούρων απομονώθηκαν ίχνη αίματος, ί-

χνη λευκώματος και ίχνη πυοσφαιρίων.

Στη γενική αίματος υπήρξαν εκπλήξεις: Ερυθρά 3.320.000 κκx, Αιμοσφαιρίνη 6,7g/dl, Αιματοκρίτης 22,7%, MCV 68,4 (φ.τ. 77-95), MCH 20,2 (φ.τ. 26-32), Λευκά 27.400 κκx, πολυμορφοπύρρηνα 63%, λεμφοκύτταρα 31%. Σημειωνόταν εξάλλου υποχρωμία, ανισοκυττάρωση, μικροκυττάρωση και ποικιλοκυττάρωση. Ακολούθησε ειδικός αιματολογικός έλεγχος, ο οποίος έδωσε αιμοσφαιρίνη A₂ 2,9% (φ.τ. 2,2-3,3%), και αιμοσφαιρίνη F 89% (φ.τ. 0,5-2%). Η ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης ανέδειξε A-F-A₂, ενώ το test δρεπανώσεως ήταν αρνητικό.

Από τις αιματολογικές εξετάσεις, κατέστη εμφανές ότι η ασθενής έπασχε από ομόζυγη β-θαλασσαιμία. Ήταν επίσης πρόδηλο ότι κινδύνευε η ζωή της, αν δεν προβαίναμε έγκαιρα σε μετάγγιση αίματος. Στη βαριά αναιμία οφείλονταν τόσο η σπληνομεγαλία και το κάτωχρο προσωπείο, όσο και οι οστικές αλλοιώσεις που οδήγησαν στο παθολογικό κατάγμα.

Τα αντανάκλαστικά μας ήταν άμεσα και οι αντιδράσεις

μας αποφασιστικές. Η ασθενής μεταγγίσθηκε, μόλις ολοκληρώθηκαν οι απαιτούμενες εξετάσεις διασταύρωσης αίματος. Συγκεκριμένα, έλαβε 180ml συμπυκνωμένα φιλτραρισμένα ερυθρά (15ml/Kgr) μέσα σε 4 ώρες. Για την αντιμετώπιση του κατάγματος τοποθετήθηκε οσφυομηροκνημικός κηδεμόνας (hip spica) και εξήλθε του Νοσοκομείου με τη σύσταση επανεκτίμησης σε τακτά χρονικά διαστήματα. Για την αντιμετώπιση της αναιμίας απευθυνθήκαμε στο Τμήμα Μεσογειακής Αναιμίας.

Τρεις μήνες μετά την αρχική κάκωση, οι ακτινογραφίες έδειχναν πλήρη πώρωση του κατάγματος ενώ αναδεικνύονταν και τα πρώτα σημεία βελτίωσης της οστικής υφής, ως αποτέλεσμα των μεταγγίσεων, οι οποίες είχαν στο μεταξύ πραγματοποιηθεί (Εικόνα 3). Ωστόσο, υπήρχε κάτι ακόμα το οποίο δεν είχε διαλευκανθεί, κάτι που κυοφορούσε ενδοοικογενειακά προβλήματα. Στον έλεγχο των γονέων ενώ δεν ανευρέθησαν παθολογικά ευρήματα στον πατέρα, στη μητέρα υπήρχε σαφής αιματολογική εικόνα ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας. Δεδομένης της κληρονομικής φύσης της νόσου, η οποία μεταδίδεται με τον αυτόσωμο υπολειπόμενο χαρακτήρα, για τη γέννηση ενός τέκνου που πάσχει από την ομόζυγη μορφή, αναμένεται αμφότεροι οι γονείς να φέρουν το παθολογικό γονίδιο. Ως εκ τούτου, στην περίπτωση μας, προέκυψε ζήτημα για τη γνησιότητα της πατρότητας της μικρής ασθενούς.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τη β-θαλασσαιμία, ως παθολογική οντότητα, συναντάμε για πρώτη φορά σε άρθρο του 1925 από τους Cooley και Lee⁴, οι οποίοι την αποδίδουν σε μείωση ή απουσία σύνθεσης των β-σφαιρινικών αλυσίδων. Σε μεταγενέστερες εργασίες διαλευκάνθηκε επακριβώς η κληρονομική φύση της νόσου, η οποία οφείλεται ουσιαστικά σε ελαττωματικότητα ενός γονιδίου που εντοπίζεται στο κάθε χρωμόσωμα 11 του ασθενούς¹. Η ανεπαρκής παραγωγή της β-σφαιρίνης οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης (Hb A) και σε διαταραχή της ισορροπίας στην παραγωγή μεταξύ α- και β-σφαιρινικών αλυσίδων. Σαν επακόλουθο, σχηματίζονται τετραμερή α-σφαιρίνης, ενώ την ίδια στιγμή παράγονται γ-σφαιρινικές αλυσίδες σε αυξημένες ποσότητες, οδηγώντας σε αυξημένη Hb F (α₂γ₂). Σε μεγάλες ποσότητες παράγονται εξ άλλου οι δ-σφαιρινικές αλυσίδες, οδηγώντας σε αύξηση της Hb A₂ (α₂δ₂)^{2,3}.

Η συχνότητα εμφάνισης σε παγκόσμια κλίμακα της α- και β-θαλασσαιμίας υπολογίζεται σε 1,7%. Δεν έχει σημειωθεί διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα. Η συχνότητα στίγματος θαλασσαιμίας φθάνει το 4,4 ανά 10.000 υγιείς γεννήσεις³. Ωστόσο, τα ποσοστά είναι αρκούτως αυξημένα σε συγκεκριμένες περιοχές του πλανήτη (ηλεκάνη της Μεσογείου, Αφρική, Νοτιοανατολική Ασία).

Η ετερόζυγη μορφή της β-θαλασσαιμίας είναι ασυμπτωματική και εκδηλώνεται μόνο με ελαφρά αναιμία και μικροκυττάρωση. Η ομόζυγη μορφή (αναιμία Cooley) εκδηλώνεται με συμπτώματα και σημεία από πολύ νωρίς, ήδη από την ηλικία των 6 μηνών. Εμφανίζονται διόγκωση της κοιλιάς, καθυστέρηση της ανάπτυξης, ευερεθιστότητα, ί-

κτερος, ωχρότητα προσώπου, σκελετικές παραμορφώσεις και σπληνομεγαλία. Είναι άξια απορίας η απουσία, εκ μέρους του οικείου περιβάλλοντος, οποιασδήποτε αξιολόγησης της αντικειμενικής εικόνας της ασθενούς στη μελέτη μας. Υπήρχε άραγε ιδιοτελής ολιγωρία;

Στη β-θαλασσαιμία, η ελλιπής σύνθεση β-σφαιρινικών αλυσίδων, σε συνδυασμό με την αύξηση σύνθεσης α-σφαιρινικών αλυσίδων, οδηγεί σε βαριά αιμολυτική αναιμία, διαταραχές στην ερυθροποίηση, μείωση της βιωσιμότητας των ερυθροκυττάρων και υπερδραστικότητα του οστικού μυελού. Οι ασθενείς χρειάζονται μεταγγίσεις αίματος για την αποκατάσταση της αναιμίας, οι οποίες προωθούν τόσο την υγεία όσο και την ευεξία, απομακρύνοντας τις συνέπειες της αναποτελεσματικής ερυθροποίησης. Ένα πρόγραμμα μεταγγίσεων απαιτεί μηνιαίες συνεδρίες με το επίπεδο αιμοσφαιρίνης προ της μετάγγισης να είναι >9,5 και <10,5 g/dl⁵.

Αν δεν αντιμετωπισθούν έγκαιρα τα παιδιά με β-θαλασσαιμία, κινδυνεύουν από σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, από το δεύτερο εξάμηνο της ζωής τους. Ανάλογα με την υπάρχουσα μετάλλαξη του υπεύθυνου γονιδίου και το βαθμό παραγωγής εμβρυικής αιμοσφαιρίνης F, κρίνονται αναγκαίες οι μεταγγίσεις αίματος κατά το 2ο μήνα ή το 2ο έτος της ζωής, αλλά σπανίως αργότερα. Η απόφαση μετάγγισης εξαρτάται από την ικανότητα του παιδιού να ανταπεξέλθει στο βαθμό αναιμίας. Τα περισσότερα βρέφη και νήπια παρουσιάζουν καρδιακή ανεπάρκεια όταν η αιμοσφαιρίνη είναι ≤ 4,0g/dl⁶. Η διαπίστωση αυτή καθιστά επισφαλής οποιαδήποτε καθυστέρηση στην έναρξη των μεταγγίσεων, εκείνοι δε που έχουν επιφορτισθεί με την κηδεμονία του παιδιού, δικαίως μπορεί τότε να κατηγορηθούν για εγκληματική αμέλεια. Στην ασθενή της μελέτης μας, η αιμοσφαιρίνη μετρήθηκε 6,7g/dl και γι' αυτό δεν κινδύνευε άμεσα.

Η παθογένεια των οστικών αλλοιώσεων δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί⁷. Έχει εντούτοις διαπιστωθεί ότι στο μυελό των οστών, οι θαλασσαιμικές διαταραχές αναστέλλουν την ωρίμανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων με συνέπεια την αναποτελεσματική ερυθροποίηση. Ο μυελός είναι υπερδραστικός, πλην όμως ο ασθενής έχει σχετικά ελάχιστα δικτυοκύτταρα και βαριά αναιμία. Έχει επίσης σαφώς διαπιστωθεί ότι στα θαλασσαιμικά οστά υπάρχει διαταραχή ανάμεσα στο βαθμό αυξημένης απορρόφησης από τους οστεοκλάστες και στο ρυθμό καταστολής της δραστηριότητας των οστεοβλαστών, γεγονός που οδηγεί σε μείωση της οστικής πυκνότητας (BMD), η οποία είναι περισσότερο φανερή στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, αλλά και στα μακρά οστά^{8,9}.

Στην πορεία της ζωής των ασθενών που πάσχουν από β-θαλασσαιμία, διάφορες επιπλοκές της νόσου είναι προ των πυλών, ανεξάρτητα αν μεταγγίζονται επαρκώς ή όχι. Οι μεταγγίσεις συνεχίζονται σε τακτική βάση και, παράλληλα, χορηγούνται χηλικοί παράγοντες (όπως η δεφεροξαμίνη) για τον έλεγχο της υπερφόρτωσης των οργάνων με σίδηρο¹⁰. Παρ' όλα αυτά, μπορούν να εμφανισθούν σακχαρώδης διαβήτης, υπογοναδισμός, υποθυρεοειδισμός, υποπαραθυρεοειδισμός και νόσος του Addison, με συνέπειες



Εικόνα 3: Τρεις μήνες μετά την αρχική κάκωση, αναδεικνύεται πλήρης πώρωση του κατάγματος, καθώς και τα πρώτα σημεία θετίωσης της οστικής υφής, ως αποτέλεσμα των μεταγγίσεων που προηγήθηκαν. α) προσθιοπίσθια προβολή β) πλάγια προβολή.

στην καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης, καθώς και στην εμφάνιση εκσεσημασμένης σπληνομεγαλίας, ηπατικής και καρδιακής ανεπάρκειας. Η διόγκωση του σπληνός προκαλεί με τη σειρά της επιδείνωση της αναιμίας και ενίοτε θρομβοκυτταροπενία και ουδετεροπενία, αυξάνοντας τον κίνδυνο προσβολής από κάθε λογής λοιμώξεις και αιμοστατικών διαταραχών¹¹. Η καρδιακή κάμψη είναι αναπόφευκτα η μοιραία κατάληξη αυτών των ασθενών¹².

Στην παθογένεια των οστικών αλλοιώσεων φαίνεται ότι συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες. Η υπερφόρτωση με σίδηρο επηρεάζει αφενός την ωρίμανση του οστεοειδούς και αφετέρου την επιμετάλλωση εξαιτίας της ενσωμάτωσης του σιδήρου στους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη. Αμφότεροι οι μηχανισμοί οδηγούν νομοτελειακά σε οστεοπόρωση και σε ό,τι αυτή συνεπάγεται¹⁰. Διατροφικά ελλείμματα μπορούν εξ άλλου να προκαλέσουν πρόβλημα. Η έλλει-

ψη βιταμίνης D, λόγω χάρη, ελαττώνει τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών και τη σύνθεση κολλαγόνου. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D συνδυάζονται με διαταραχές στην ομοιοστασία ασβεστίου/φωσφόρου, χαμηλή οστεοβλαστική και αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα. Τέλος, η περιορισμένη φυσική άσκηση που χαρακτηρίζει αυτούς τους ασθενείς, ευθύνεται για την ελάττωση της οστικής πυκνότητας και τη μειωμένη αντοχή στα φορτία¹⁰.

Στους θαλασσαιμικούς ασθενείς, τα κατάγματα εμφανίζονται σε μια συχνότητα που κυμαίνεται από 38 έως 41%, ανάλογα με τους ερευνητές^{10,13}. Στις μισές των περιπτώσεων, προκαλούνται ως αποτέλεσμα πτώσεων. Τα περισσότερα αφορούν τα άνω άκρα ενώ η σπονδυλική στήλη, η λεκάνη και τα μηριαία θραύονται στο 10% των περιπτώσεων¹⁴. Άλλες οστικές διαταραχές που έχουν παρατηρηθεί σε αυτά τα άτομα, είναι η διαταραχή μήκους σε άνω ή/

και κάτω άκρα εξαιτίας πρώιμης σύγκλεισης της αυξητικής πλάκας¹⁵, γωνιώδεις παραμορφώσεις, οστεοχονδρίτιδες και χαμηλό ανάστημα^{10,16,17}. Από τη σπονδυλική στήλη, έχουν αναφερθεί παραμορφώσεις (σκολίωση, κύφωση), κατάρρευση σπονδυλικού σώματος, συμπίεση νωτιαίου μυελού ή δυσγενεσία μεσοσπονδύλιου δίσκου¹⁸⁻²².

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι οστικές αλλοιώσεις είναι συχνές σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία, σαν αποτέλεσμα της ίδιας της νόσου και των επιπλοκών της, αλλά επίσης εξαιτίας της υπερφόρτωσης με σίδηρο μέσω των συχνών μεταγγίσεων, των κλητικών παραγόντων που χορηγούνται για την αποσιδήρωση των οργάνων, των διατροφικών ελλειμμάτων και της περιορισμένης φυσικής άσκησης. Τα κατάγματα σε σπονδύλους και στα μακρά οστά αποτελούν τις κύριες συνέπειες της οστεοπόρωσης και στοιχειοθετούν την ουσιαστικότερη αιτία νοσηρότητας σε αυτούς τους ασθενείς. Η βαθιά γνώση των παθογενετικών μηχανισμών που οδηγούν σε οστικές αλλοιώσεις, θα εξασφαλίσει μια περισσότερο στοχοποιημένη θεραπεία. Προς το παρόν, η έγκαιρη αναγνώριση της οστεοπόρωσης και η κατάλληλη αγωγή μπορούν να ελαττώσουν τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των σκελετικών επιπλοκών της νόσου. Η χρήση κλητικών παραγόντων νέας γενιάς θα καταφέρει ίσως να υπερπηδήσει στο εγγύς μέλλον τα μειονεκτήματα της δεφεροξαμίνης. Οι δι-ορθωτικές παρεμβάσεις στη διατροφή εξ άλλου, μαζί με την ένταξη των ασθενών στην αθλητική οικογένεια (με την ευρύτερη έννοια του όρου), θα συμβάλλουν στην αύξηση της οστικής αντοχής.

Πρέπει να μη παραβλέπουμε και τις κοινωνικές παραμέτρους που ενδεχομένως παρεισδύουν στις κληρονομικές νόσους του αίματος, τις οποίες οφείλουμε να αντιμετωπίσουμε με την ίδια σοβαρότητα. Η σοφωμένη λύση υπαγορεύει τη συνεργασία με τους αιματολόγους, αλλά και με την κοινωνική υπηρεσία, σε κάθε περίπτωση όπου υποφώσκει η υποψία ότι διεπράχθη άνομη πράξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Muncie Jr HL, Campbell JS: Alpha and β-thalassemia. *American Family Physician* 2009; 80(4):339-344.
- Di Matteo R, Liuzza F, Pezzillo F, Gerardino L, Maccauro G: Subtrochanteric femoral fracture in a 26 year old woman affected by β-thalassemia major due to minor trauma: analysis of bone modification causing the complication. *Clinica Terapeutica* 2007; 158(5):425-429.
- Rund D, Rachmilewitz E: β-thalassemia. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353(11):1135-1146.
- Cooley TB, Lee P: A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Transactions of the American Pediatric Society* 1925; 37:29-30.
- Wonke B: Clinical management of beta-thalassemia major. *Semin Hematol* 2001; 38:350-359.
- De Baun MR, Vichinsky E: Hemoglobinopathies, in Robert M. Kliegman, Richard E. Behrman, Hal B. Jenson, and Bonita F. Stanton's (editors): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th edition, 2007; pp 2025-2038, Elsevier Inc.
- Mahachoklertwattana P, Sirikulchayanonta V et al: Bone histomorphometry in children and adolescents with β-thalassemia disease: iron-associated focal osteomalacia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88:3966-3972.
- Carmina E, Di Fede G et al: Hypogonadism and hormone replacement therapy on bone mass of adult women with thalassemia major. *Calcified Tissue International* 2004; 74:68-71.
- Voskaridou E, Terpos E: New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with β-thalassaemia. *British Journal of Haematology* 2004; 127:127-139.
- Haidar R, Musallam KM, Taher AT: Bone disease and skeletal complications in patients with β-thalassemia major. *Bone* 2011; 48:425-432.
- Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P et al: Survival and complications in thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005; 1054:40-47.
- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P et al: Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89:1187-1193.
- Fung EB, Harmatz PR, Lee PDK et al: Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. *British Journal of Haematology* 2006; 135:574-582.
- Di Matteo R, Liuzza F, Manicone PF et al: Bone and maxillofacial abnormalities in thalassemia: a review of the literature. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 2008; 22:211-216.
- Currarino G, Erlandson ME: Premature fusion of epiphyses in Cooley's anemia. *Radiology* 1964; 83:656-664.
- Grinberg LN, Rachmilewitz EA, Kitrossky N, Chevion M: Hydroxyl radical generation in β-thalassemic red blood cells. *Free Radical Biology and Medicine* 1995; 18:611-615.
- Onur Ö, Sivri A, Gümrük F, Altay C: β-thalassaemia: a report of 20 children. *Clinical Rheumatology* 1999; 18:42-44.
- Wonke B: Bone disease in β-thalassaemia major. *British Journal of Haematology* 1998; 103:897-901.
- Haidar R, Mhaidli H, Musallam K, Taher AT: The spine in β-thalassemia syndromes. *Spine* 2012; 37:334-339.
- Desigan S, Hall-Craggs MA, Ho CP, Eliahoo J, Porter JB: Degenerative disc disease as a cause of back pain in the thalassaemic population: a case-control study using MRI and plain radiographs. *Skeletal Radiology* 2006; 35:95-102.
- Korovessis P, Papanastasiou D, Tiniakou M, Beratis NG: Incidence of scoliosis in β-thalassemia and follow-up evaluation. *Spine* 1996; 21:1798-1801.
- Haidar R, Mhaidli H, Taher AT: Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. *European Spine Journal* 2010; 19:871-878.

Η Θεραπεία των διποδικών καταγμάτων της κνήμης με χρήση κυκλικού πλαισίου Ilizaron

ΙΩΑΝΝΗΣ Δ. ΣΚΑΓΙΑΣ, ΘΕΟΔΩΡΟΣ Β. ΓΡΙΒΑΣ

Τμήμα Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά "Τζάνειο"
Συντονιστής Διευθυντής, Δρ. Θεόδωρος Β. Γρίβας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης: Τα διποδικά κατάγματα της κνήμης είναι κακώσεις υψηλής ενέργειας που συχνά συνοδεύονται από σοβαρές κακώσεις του δέρματος και των λοιπών μαλακών ιστών πέριξ του κατάγματος. Σκοπός της εργασίας είναι ο καθορισμός των ενδείξεων και η εφαρμογή της μεθόδου Ilizaron ως θεραπεία των καταγμάτων αυτών.

Υλικό και μέθοδος: Μελετήθηκαν 10 ασθενείς (6 άνδρες - 4 γυναίκες) μέσου όρου ηλικίας 46 ετών. Τα κατάγματα ήταν τύπου 4.2-C2.1, 4.2-C2.2 και 4.2-C2.3 κατά AO, ενώ 5 κατάγματα ήταν ανοικτά τύπου I και II κατά Gustilo-Anderson, 1 συνοδευόταν από αμφισφύριο κάταγμα στο σύστοιχο άκρο και 1 από κάταγμα της διάφυσης του σύστοιχου μηριαίου.

Χρησιμοποιήθηκαν συστήματα είτε με 5 μονούς δακτυλίου, είτε με 2 δίδυμους δακτυλίου και 1 μονό.

Αποτελέσματα: Ο μέσος χρόνος νοσηλείας των ασθενών ήταν 8 ημέρες, ενώ ο μέσος χρόνος πώρωσης ήταν 26 εβδομάδες για το κεντρικό κάταγμα και 27 εβδομάδες για το περιφερικό. Επιτεύχθηκε πλήρης πώρωση των καταγμάτων σε όλους τους ασθενείς, ενώ δεν χρειάστηκε επανεπέμβαση σε καμία περίπτωση.

Συμπεράσματα: Η μέθοδος Ilizaron φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των σοβαρών αυτών καταγμάτων, ενώ υπερτερεί άλλων μεθόδων (όπως η ενδομυελική ήλωση) όσον αφορά στα δύο μεγάλα προβλήματα αυτών των κακώσεων που είναι η πώρωση του περιφερικού κατάγματος και η νέκρωση του ελεύθερου οστικού τεμαχίου. Παράλληλα εμφανίζει μειωμένη συχνότητα επιπλοκών, με κύρια τη λοίμωξη των βελόνων που όμως αντιμετωπίζεται σχετικά εύκολα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως διποδικά περιγράφονται τα κατάγματα της διάφυσης της κνήμης τα οποία παρουσιάζουν δύο σαφώς διαχωριζόμενες καταγματικές γραμμές και ένα ενδιάμεσο ακέραιο ελεύθερο οστικό τεμάχιο. Ταξινομούνται από την AO σε 3 τύπους ανάλογα με τη συντριπτικότητα των οστικών τεμαχίων (Εικόνα 1).¹ Ενώ τα κατάγματα της κνήμης είναι τα συχνότερα των μακρών οστών (26/100.000 πληθυσμού το χρόνο), τα διποδικά αποτελούν μόνο το 4-6% αυτών. Εμφανίζονται τρεις φορές πιο συχνά στους άντρες, ενώ ο μέσος όρος ηλικίας των αντρών ασθενών είναι σαφώς μικρότερος από των γυναικών (37 έτη για τους άντρες - 54 έτη για τις γυναίκες) (Εικόνα 2).² Αυτή η επιδημιολογική κατανομή εξηγείται εύκολα από τον συνηθέστερο μηχανισμό πρόκλησης των καταγμάτων αυτών που είναι τα τροχαία ατυχήματα με δίκυκλα. Αποτελούν κακώσεις υψηλής ενέργειας με αποτέλεσμα συχνά να συνοδεύονται από εκτεταμένους τραυματισμούς του δέρματος και των μαλακών ιστών γύρω από την εστία του κατάγματος, αλλήλα και από άλλες συνοδές κακώσεις (άλλα κατάγματα, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, θωρακικά ή κοιλιακά τραύματα). Τα διποδικά κατάγματα της κνήμης αντιμετωπίζονται κατά κύριο λόγο χειρουργικά είτε με τη χρήση πηλκών, είτε με τη χρήση ενδομυελικών ήλων ή με τη χρήση πλαισίων εξωτερικής οστεοσύνθεσης (μονόπλευρων ή κυκλικών). Ενδείξεις για τη χρήση κυκλικών πλαισίων Ilizaron αποτελούν τα κατάγματα με μεγάλη συντριβή ή/και οστικό έλλειμμα ή εκτεταμένη καταστροφή μαλακών ιστών - δέρματος έναντι του κατάγματος και η καθυστερημένη αντιμετώπισή τους (>3 εβδομάδες).^{3,4}

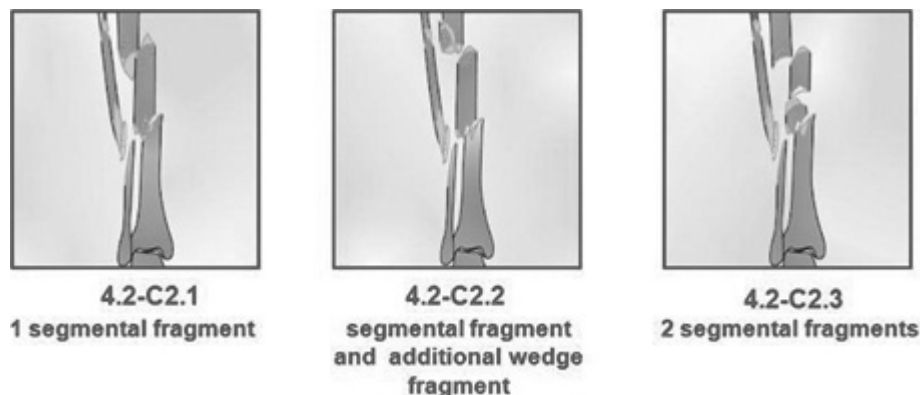
ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη αυτή περιλαμβάνει 10 κατάγματα (5 κλειστά και 5 ανοικτά τύπου I και II κατά Gustilo-Anderson) σε 6 άνδρες και 4 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 46 έτη. Ένα κάταγμα συνοδευόταν από αμφισφύριο κάταγμα στο σύστοιχο άκρο και ένα άλλο από κάταγμα της διάφυσης του σύστοι-

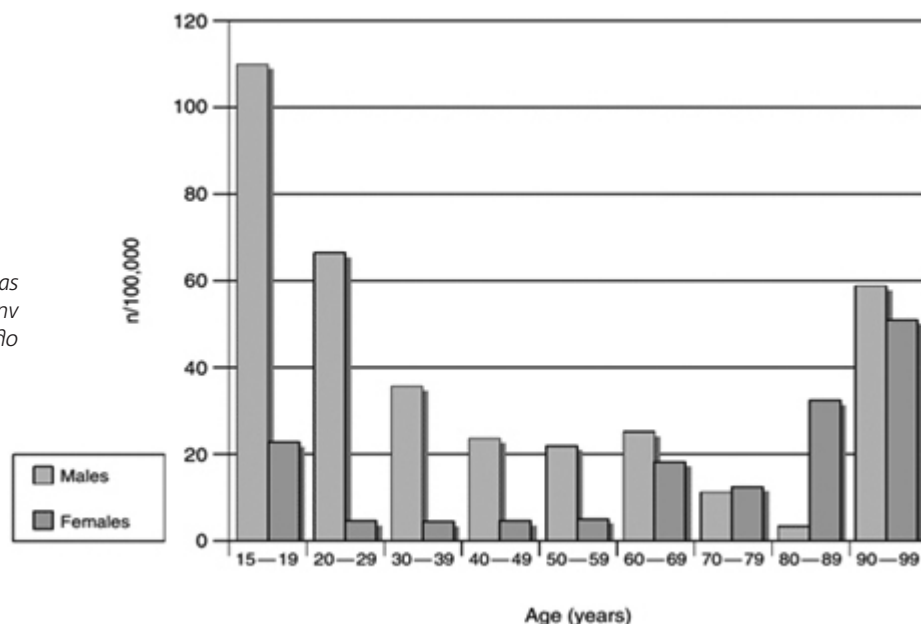
Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Τμήμα Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά
"Τζάνειο", Τζανή & Αφεντούλη 1, 18536 Πειραιάς,
email: tgri69@otenet.gr, yskagias@hotmail.com

Εικόνα 1: Κατάταξη διποδικών καταγμάτων κνήμης κατά ΑΟ



Εικόνα 2: Συσχέτιση της συχνότητας των καταγμάτων της κνήμης με την ηλικία και το φύλο



χου μηριαίου. Τρία κατάγματα ήταν τύπου 4.2-C2.1, 5 κατάγματα τύπου 4.2-C2.2 και 2 κατάγματα τύπου 4.2-C2.3 κατά ΑΟ. Χρησιμοποιήθηκαν 2 πρότυπα συσκευών κυκλικών πλαισίων. Το πρώτο περιελάμβανε τη χρήση 5 δακτυλίων, 2 ζεύγη των δύο δακτυλίων στο κεντρικό και στο περιφερικό άκρο της κνήμης αντίστοιχα και έναν δακτύλιο στο ενδιάμεσο ελεύθερο οστικό τεμάχιο (Εικόνα 3).⁵ Το δεύτερο πρότυπο συσκευής περιελάμβανε τη χρήση 2 δίδυμων δακτυλίων στο κεντρικό και στο περιφερικό άκρο της κνήμης αντίστοιχα και ενός δακτυλίου στο ενδιάμεσο ελεύθερο οστικό τεμάχιο (Εικόνα 4).⁶ Και στα δύο πρότυπα συσκευών η σταθεροποίηση των δακτυλίων επιτεύχθηκε με τη χρήση συρμάτων μόνων ή σε συνδυασμό με half-pins. Η τοποθέτηση συρμάτων και half-pins καθώς και η ανάταξη των καταγμάτων ελέγχονταν ακτινοσκοπικά και ο μέσος χειρουργικός χρόνος ήταν 70 λεπτά.

Ως χρόνος πώρωσης ορίστηκε το χρονικό διάστημα από την επέμβαση μέχρι την αφαίρεση της συσκευής και τη βάδιση με πλήρη φόρτιση. Καταγράφηκαν ο χρόνος νοσηλείας, ο χρόνος πώρωσης καθώς και οι μείζονες και ελάσσο-

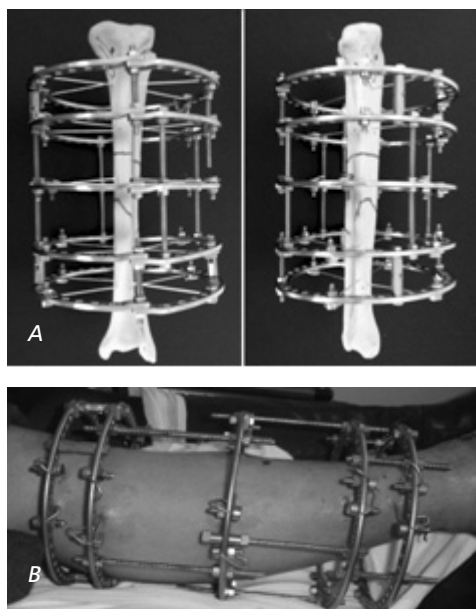
νες επιπλοκές. Το οστικό και λειτουργικό αποτέλεσμα αξιολογήθηκαν με τη χρήση της κλίμακας ASAMI.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

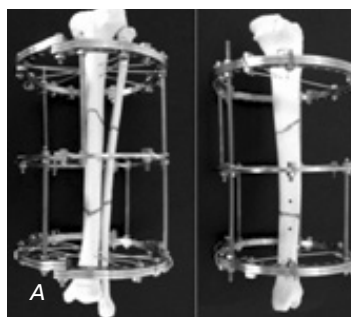
Μετεγχειρητική περίοδος

Μετεγχειρητικά χορηγήθηκε κεφαλοσπορίνη δεύτερης γενιάς για 24 – 48 ώρες προκειμένου για κλειστά κατάγματα, ενώ συνδυασμός κεφαλοσπορίνης και αμινογλυκοσίδης για 96 ώρες στο ανοικτό κάταγμα. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους για 5 εβδομάδες μετεγχειρητικά και όλοι οι ασθενείς ακολούθησαν το ίδιο μετεγχειρητικό πρωτόκολλο φυσικοθεραπείας (κινητοποίηση γόνατος – ποδοκνημικής και πρῶμης έως και άμεση μετεγχειρητικά βάδιση με φόρτιση του σκέλους).

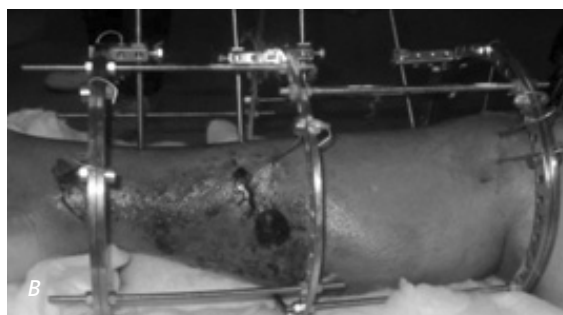
Ο μέσος χρόνος νοσηλείας ήταν 8 ημέρες. Ο μέσος χρόνος πώρωσης ήταν 26 εβδομάδες για το εγγύς κάταγμα και 27 εβδομάδες για το άπω. Επιτεύχθηκε πλήρης πώρωση των καταγμάτων σε όλους τους ασθενείς και δεν χρειάστηκε επανεπέμβαση σε καμία περίπτωση.



Εικόνα 3: Πρότυπο συσκευής πέντε δακτυλίων. (α) Σχηματογράφημα (β) Κλινική παρουσίαση

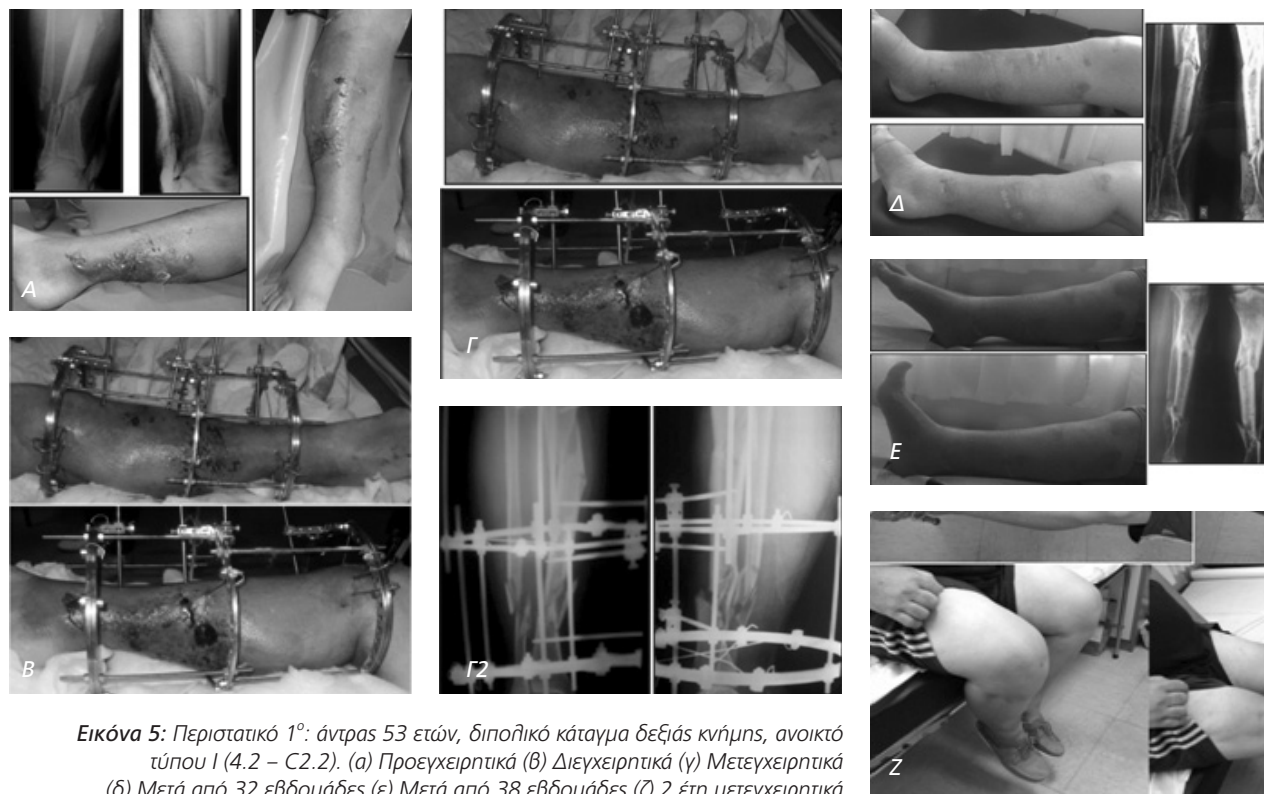


Εικόνα 4:
Πρότυπο συσκευής
δίδυμων δακτυλίων.
(α) Σχηματογράφημα
(β) Κλινική παρουσίαση



Πίνακας 1

Ασθενής	Ηλικία	Φύλο	Τύπος κατάγματος	Χρόνος πώρωσης εγγύς κατάγματος σε εβδομάδες	Χρόνος πώρωσης άπω κατάγματος σε εβδομάδες	Πλευρά	Τρόπος Ατυχήματος	Βλάβη δέρματος	Συνοδές βλάβες
1	56	άρρεν	4.2 – C2.2	24	26	αριστερά	τροχαίο	Κλειστό κάταγμα	Κάταγμα σφυρών
2	38	θήλυ	4.2 – C2.1	21	22	δεξιά	τροχαίο	Ανοικτό κάταγμα 2ου βαθμού	
3	47	θήλυ	4.2 – C2.1	26	28	αριστερά	παράσυρση	Ανοικτό κάταγμα 1ου βαθμού	
4	45	άρρεν	4.2 – C2.3	29	30	δεξιά	τροχαίο	Δέρμα με φυσαλίδες και πολλές εκδορές που οδήγησαν σε περιορισμένη νέκρωση δέρματος	
5	39	άρρεν	4.2 – C2.2	23	25	αριστερά	τροχαίο	Ανοικτό κάταγμα 1ου βαθμού πολλές εκδορές & περιορισμένη νέκρωση δέρματος	Σκλήρυνση κατά πλάκας & κάταγμα στυλοειδούς απόφυσης ωλέωνος αριστερά
6	79	άρρεν	4.2 – C2.2	27	28	δεξιά	παράσυρση	Δέρμα με φυσαλίδες και πολλές εκδορές & περιορισμένη νέκρωση δέρματος	
7	53	άρρεν	4.2 – C2.2	27	27	δεξιά	τροχαίο	Ανοικτό κάταγμα 1ου βαθμού	
8	49	θήλυ	4.2 – C2.2	25	26	αριστερά	τροχαίο	Κλειστό κάταγμα	
9	25	άρρεν	4.2 – C2.3	26	25	αριστερά	τροχαίο	Ανοικτό κάταγμα 2ου βαθμού	Πολλαπλά κατάγματα
10	38	θήλυ	4.2 – C2.1	29	29	δεξιά	τροχαίο	Κλειστό κάταγμα & εκδορές που οδήγησαν σε περιορισμένη νέκρωση δέρματος	



Εικόνα 5: Περιστατικό 1^ο: άντρας 53 ετών, διπολικό κάταγμα δεξιάς κνήμης, ανοικτό τύπου Ι (4.2 – C2.2). (α) Προεγχειρητικά (β) Διεγχειρητικά (γ) Μετεγχειρητικά (δ) Μετά από 32 εβδομάδες (ε) Μετά από 38 εβδομάδες (ζ) 2 έτη μετεγχειρητικά

Επιπλοκές

Μείζονες επιπλοκές (νευρολογικές, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, σύνδρομο διαμερίσματος) δεν παρουσιάστηκαν σε καμία περίπτωση. Από τις ελάσσονες επιπλοκές (φλεγμονή συρμάτων, δυσκαμψία γόνατος ή ΠΔΚ, καταθλιπτική συνδρομή, καθυστερημένη πώρωση, ψευδάρθρωση, σπητική ψευδάρθρωση, διαταραχή του άξονα, βράχυση >1.5cm), παρουσιάστηκε φλεγμονή 2 συρμάτων η οποία και αντιμετωπίστηκε συντηρητικά με χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής χωρίς να κριθεί απαραίτητη η αφαίρεση τους.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

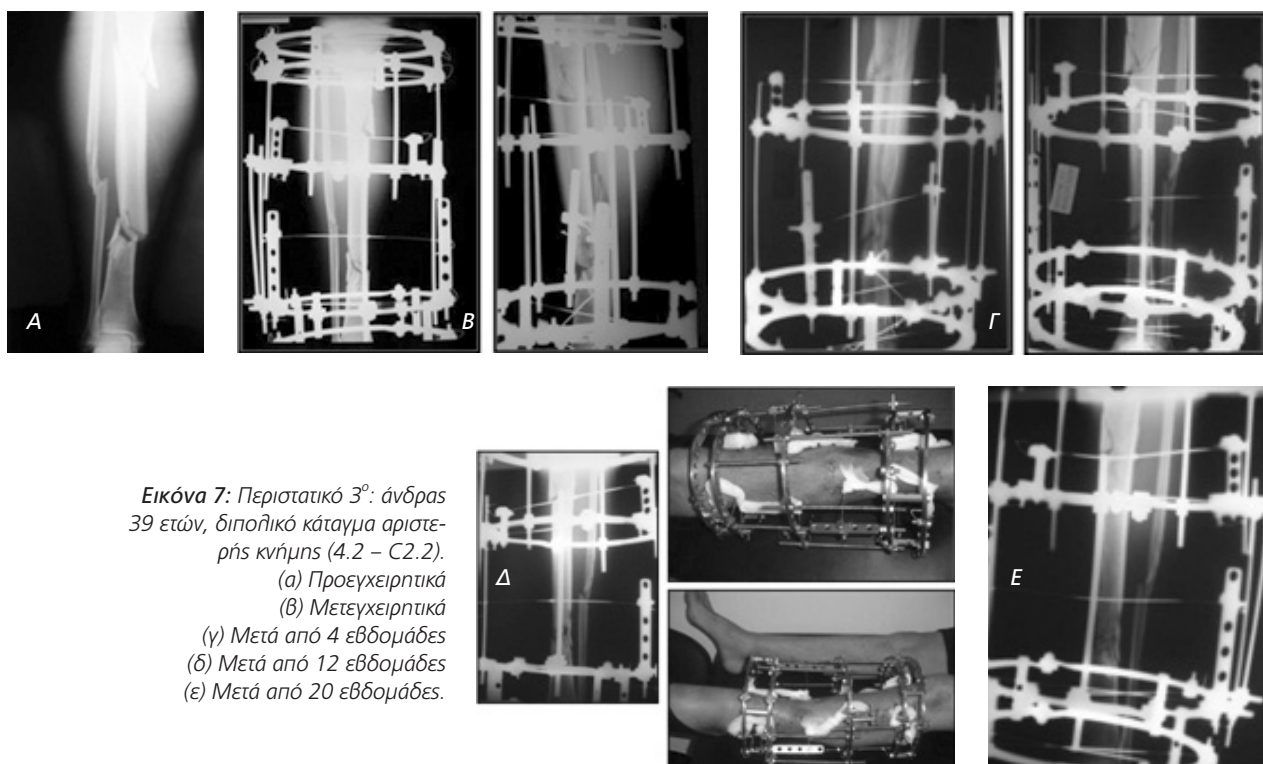
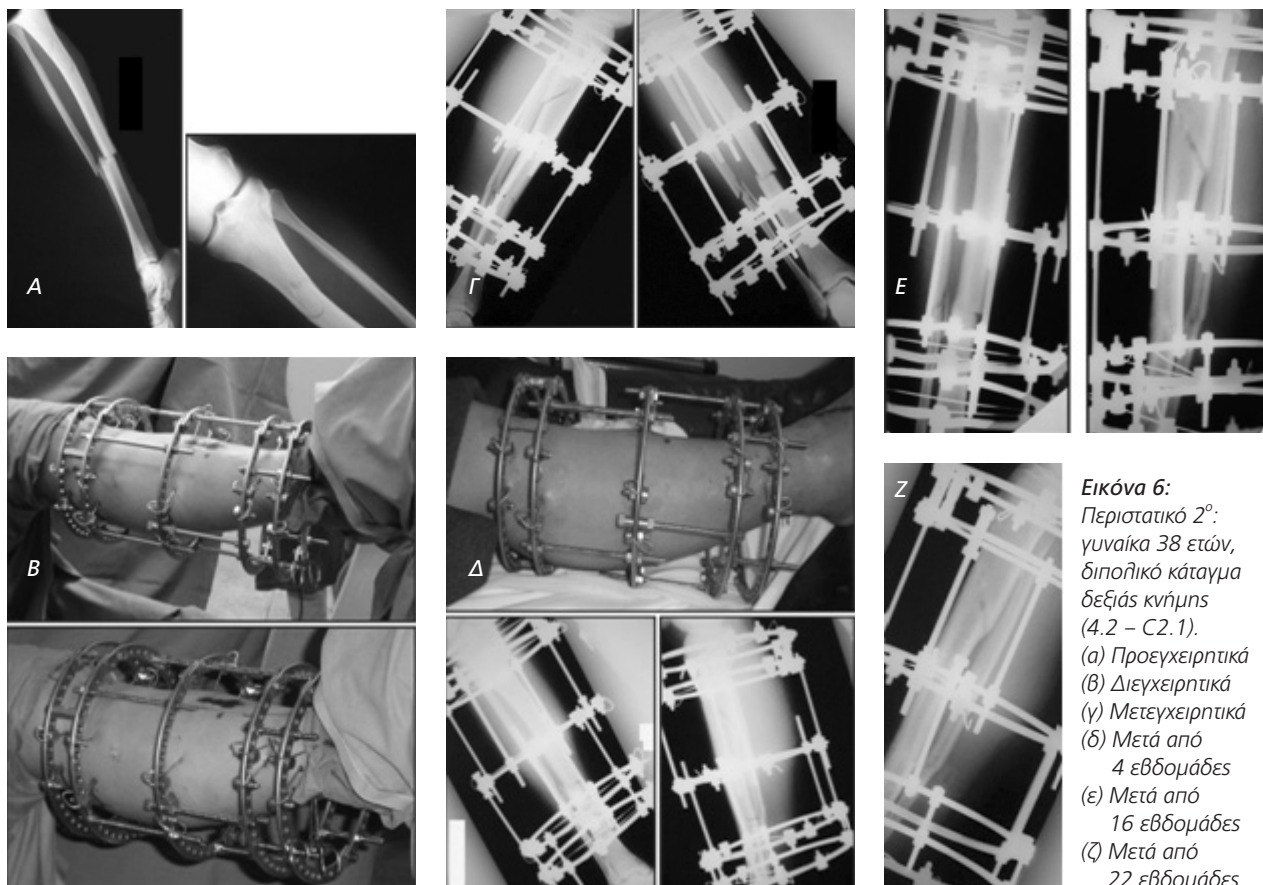
Τα διπολικά κατάγματα της κνήμης παρουσιάζουν υψηλό βαθμό δυσκολίας στην αντιμετώπισή τους κυρίως για δύο λόγους. Αφενός όντας αποτέλεσμα υψηλής ενέργειας τραυματισμού συνοδεύονται συνήθως από εκτεταμένες κακώσεις του δέρματος και των μαλακών μορίων έναντι του κατάγματος και αφετέρου λόγω της μεγάλης διαταραχής της αιμάτωσης του ενδιάμεσου οστικού τεμαχίου συχνά προκαλείται νέκρωση αυτού.^{7,8} Στις λίγες μελέτες που έχουν γίνει σχετικά με την αντιμετώπιση των καταγμάτων αυτών συντηρητικά ή με τη χρήση πλάκων, φαίνονται τα πτωχά αποτελέσματα των μεθόδων αυτών και δεν συνιστώνται από τους συγγραφείς, ενώ κάποια θετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στις μελέτες που περιλαμβάνουν τη χρήση κλειδούμενων ενδομυελικών ήλων.^{9,10,11} Παρό-

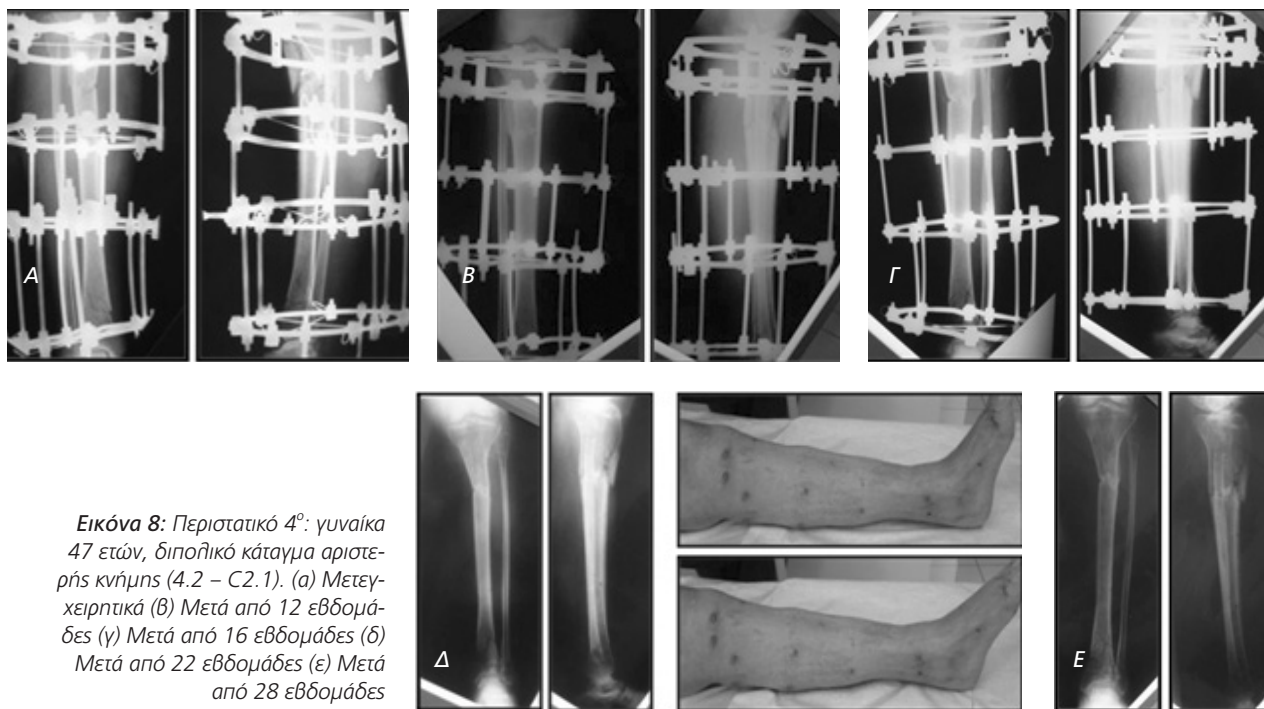
λο αυτά είναι σαφές ότι η χρήση ενδομυελικού ήλου μετά από γλειφανισμό επιβαρύνει δραματικά την ήδη δυσχερή αιμάτωση του ενδιάμεσου οστικού τεμαχίου.

Η χρήση κυκλικού πλαισίου Ilizaron παρουσιάζει πλεονεκτήματα στην αντιμετώπιση των καταγμάτων αυτών. Αποτελεί ένα συναρμοολογούμενο κατά την διάρκεια του χειρουργείου (modular) σύστημα που επιτρέπει την κλειστή ανάταξη και στους τρεις τύπους καταγμάτων, ενώ η χρήση συρμάτων με ελαία καθιστά δυνατή την ανάταξη ακόμα και των μικρών οστικών τεμαχίων. Αποτελεί ένα ελαφρώς εύκαμπτο σύστημα οπότε και επιτρέπονται οι αξονικές μικροκινήσεις στην εστία του κατάγματος, ευοδώνοντας έτσι τη πώρωσή του, ενώ οι κύκλοι συμπίεσης – διάτασης δίνουν τη δυνατότητα αντιμετώπισης της καθυστερημένης πώρωσης που πολύ συχνά εμφανίζεται κυρίως στο άπω κάταγμα. Επιτρέπεται η φόρτιση του σκέλους άμεσα μετεγχειρητικά με παράλληλη πλήρη κινητοποίηση των γειτονικών αρθρώσεων, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών όπως η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και η δυσκαμψία του γόνατος και της ποδοκνημικής.

Τέλος η διόρθωση και η ευθυγράμμιση οποιασδήποτε διαταραχής του άξονα καθώς και η αφαίρεση της συσκευής μπορεί να γίνει στα εξωτερικά ιατρεία χωρίς να απαιτείται επανεπέμβαση και λήψη γενικής αναισθησίας.¹²

Παρόλο που υπάρχουν και τα δύο είδη συστημάτων, σε ενδεικτικές περιπτώσεις προτιμάται η χρήση των δίδυμων δακτυλίων. Η χρήση τους αφενός προσφέρει εμφανές εμ-





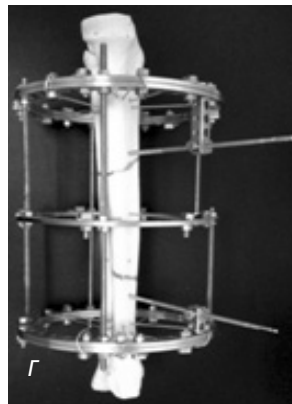
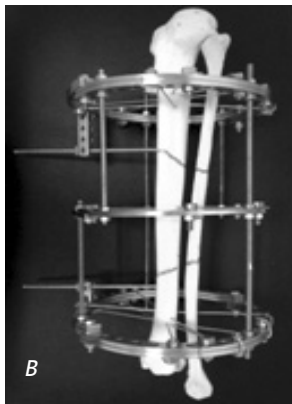
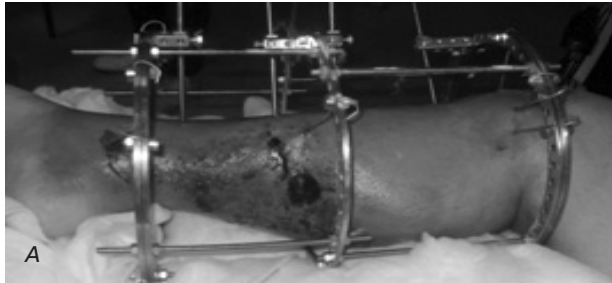
βιομηχανικό πλεονέκτημα σε σχέση με τους μονούς, αφετέρου προσφέρει επαρκή χώρο διευκολύνοντας την αντιμετώπιση δερματικών βλαβών/ελλειμμάτων. Κατά την διάρκεια της μελέτης αυτής το εν λόγω σύστημα εξελίχθηκε και πλέον χρησιμοποιείται το σύστημα των δίδυμων δα-

κτυλίων με half-pins.⁶

Συμπερασματικά φαίνεται ότι η χρήση των κυκλικών πλαισίων Ilizaron αποτελεί μια ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο στη θεραπεία των καταγμάτων αυτών, υπερτερώντας της ενδομυελικής πλώσεως στην αντιμετώπιση των δύο μείζο-

Πίνακας 2: Αξιολόγηση αποτελεσμάτων χρησιμοποιώντας την κλίμακα ASAMI

Οστικά Αποτελέσματα		
Άριστα	πώρωση, απουσία μόλυνσης, γωνίωση <7°, βράχυνση σκέλους <2,5cm	5
Καλά	πώρωση και δύο από τα ακόλουθα: απουσία μόλυνσης, γωνίωση <7°, βράχυνση σκέλους <2,5cm	5
Μέτρια	πώρωση και ένα από τα ακόλουθα: απουσία μόλυνσης, γωνίωση <7°, βράχυνση σκέλους <2,5cm	–
Πτωχά	ψευδάρθρωση / επανακάταγμα / πώρωση και μόλυνση και γωνίωση >7° και βράχυνση σκέλους >2,5cm	–
Λειτουργικά Αποτελέσματα		
Άριστα	ενεργητικός, βάδιση χωρίς χωλότητα, ελάχιστη δυσκαμψία (απώλεια <15° έκτασης του γόνατος και <15° ραχιαίας έκτασης της ΠΔΚ, χωρίς αντανάκλαστική συμπαθητική δυστροφία (RSD), μηδενικός πόνος	4
Καλά	ενεργητικός με ένα ή δύο από τα ακόλουθα: χωλότητα, δυσκαμψία, RSD, σημαντικός πόνος	6
Μέτρια	ενεργητικός με τρία ή όλα από τα ακόλουθα: χωλότητα, δυσκαμψία, RSD, σημαντικός πόνος	–
Πτωχά	μη ενεργητικός (αδυναμία εργασίας και επιστροφής στις καθημερινές δραστηριότητες λόγω τραυματισμού)	–
Αποτυχία	Ακρωτηριασμός	–



Εικόνα 9α, β, γ:

- (α) Δίδυμοι Δακτύλιοι με σύστημα half-pins σε έναν ασθενή,
(β, γ) Πρότυπο Διδύμων Δακτυλίων με σύστημα half-pins σε π्लाστικά οστά (snowbone).

νων προβλημάτων, της νέκρωσης του ενδιάμεσου ελεύθερου οστικού τεμαχίου και της αδυναμίας πώρωσης του άπω κατάγματος.¹³ Τέλος, αποφεύγεται η εμφάνιση πόνου στο πρόσθιο μέρος του γόνατος (anterior knee pain), συχνή επιπλοκή της ενδομυελικής πλώσεως της κνήμης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Muller ME, Nazarians S, Koch P et al (1990): The comprehensive classification of fractures of long bones, Berlin: Springer-Verlang
2. Court-Brown CM, Mc Birnie J (1995): The epidemiology of tibial fractures, J Bone Joint Surg, 77B: 417-421
3. Catagni MA, Malzev V, Kirienko A (1994): Advances in Ilizarov apparatus assembly, Italy
4. Catagni M.A., 1998, Treatment of fractures, non-unions, and bone loss of the tibia with the Ilizarov method, Italy
5. Solomin LN (2008): The basic principles of external fixation using the Ilizarov device, Italia, Springer-Verlang
6. Grivas TB, Magnissalis EA (2011): The use of twin-ring Ilizarov external fixator constructs: application and biomechanical proof-of principle with possible clinical indications, Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 6:41
7. Rommens P, Coosemans W, Broos P (1989): The difficult healing of segmental fractures of the tibial shaft, Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, 108: 238-242
8. Bonnevielle P, Cariven P, Bonneviellen N, Mansat P, Martinel V, Verhaeghe L, Mansat M., 2003, Segmental tibia fractures: a critical retrospective analysis of 49 cases, Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot., 89(5):423-432.
9. Sarmiento A, Latta L, 2008, Functional treatment of closed segmental fractures of the tibia, Acta Chir Orthop Traumatol Cech., 75(5):325-331.
10. Reynders P (2009): Open acute segmental tibial fracture fixation using the Less Invasive Stabilisation System (LISS): study of 23 consecutive cases, Injury, 40(4):449-454
11. Melis GC, Sotgiu, Lepori M, Guido P, 1981, Intramedullary nailing in segmental tibial fractures, J Bone Joint Surg Am., 63(8):1310-1318
12. Βασιλειάδης Η, Κασπίρης Α, Γρίβας ΘΒ (2009): Αντιμετώπιση των καταγμάτων της διάφυσης της κνήμης με εξωτερική οστεοσύνθεση Ilizarov ως τελική θεραπεία, Επιστημονικά Χρονικά, 4: 181-188
13. Oztürkmen Y, Karamehmetoglu M, Karadeniz H, Azboy I, Caniklioglu M (2009): Acute treatment of segmental tibial fractures with the Ilizarov method, Injury, 40(3):321-326

Σκελετικές επιπτώσεις νευροϊνωμάτωσης

ΚΕΧΑΓΙΑΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ¹, ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ ΝΙΚΟΣ²

¹Ιατρός ειδικευόμενος του τμήματος Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, «Τζάνειο» Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά

²Εργαστήριο έρευνας μυοσκελετικών παθήσεων Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο ΚΑΤ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF-1) είναι ένα πολυσυστηματικό νόσημα και ο μοναδικός τύπος της νευροϊνωμάτωσης όπου παρατηρούνται σκελετικές επιπτώσεις. Σε αυτήν την εργασία αναφέρονται αρχικά στοιχεία σχετικά με την μοριακή γενετική, την παθογένεση, καθώς και τα κριτήρια διάγνωσης της NF-1. Στην συνέχεια γίνεται πλήρης περιγραφή των σκελετικών επιπτώσεων της NF-1, οι οποίες μπορούν να εντοπίζονται στον κεντρικό σκελετό, στον περιφερικό σκελετό, στο κρανίο ή να είναι γενικευμένες. Τέλος αναφέρονται νέοι τρόποι θεραπείας της νόσου.

Λέξεις-κλειδιά: νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF-1), σκελετικές επιπτώσεις

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νευροϊνωμάτωση ανήκει στα νευροδερματικά σύνδρομα, τα οποία είναι συγγενείς κατά κύριο λόγο διαταραχές με σημαντικό αριθμό σποραδικών περιπτώσεων και χαρακτηρίζονται από δυσπλασίες κυρίως του δέρματος, του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος.¹ Η νευροϊνωμάτωση περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα συνδρόμων με νευροδερματικές και όχι μόνο βλάβες. Το φάσμα των νόσων περιλαμβάνει τη νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF-1), τη νευροϊνωμάτωση τύπου 2 και την σβαννωμάτωση. Ο μοναδικός τύπος της νευροϊνωμάτωσης στον οποίο παρατηρούνται σκελετικές επιπτώσεις είναι η NF-1.^{2,3,4}

Η NF-1 ονομάζεται αλλιώς και ως νόσος του von Recklinghausen. Κι αυτό γιατί ο Friedrich Daniel von Recklinghausen ήταν ο πρώτος που το 1882 περιέγραψε ορθά τα νευροϊνώματα, δηλαδή τις χαρακτηριστικές βλάβες της νόσου, από όπου πήρε το όνομά της αυτή η πάθηση.⁵

ΜΟΡΙΑΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΝΕΥΡΟΪΝΩΜΑΤΩΣΗΣ ΤΥΠΟΥ 1

Η NF-1 ή περιφερική ή πολυληπλή νευροϊνωμάτωση είναι μία από τις πιο συνηθισμένες μονογονιδιακές διαταραχές και προσβάλλει τουλάχιστον 1.000.000 άτομα παγκοσμίως. Η NF-1 συναντάται σε όλες τις φυλετικές και εθνικές ομάδες και είναι νόσος αυτοσωμική επικρατούσα με επιπολασμό μία στις 3.000 γεννήσεις. Ωστόσο, το 50% των περιστατικών είναι σποραδικά, οφειλόμενα σε μεγάλη ποικιλία σημειακών νέων μεταλλάξεων.⁶ Η NF-1 είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος νευροϊνωμάτωσης με ποσοστό σχεδόν 85%.

Η νόσος της NF-1 είναι το αποτέλεσμα μετάλλαξης του γονιδίου *NF1*. Το γονίδιο αυτό βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος δεκαεπτά στη ζώνη 11.2 και προϊόν αυτού του γονιδίου είναι η νευρινωμίνη, μία πρωτεΐνη μεγέθους 2.818 αμινοξέων μοριακού βάρους 280 kDa.⁷ Η νευρινωμίνη εκφράζεται σχεδόν σε όλους τους ιστούς και κυρίως στον εγκέφαλο, στον νωτιαίο μυελό και στο περιφερικό νευρικό σύστημα.⁶ Η νευρινωμίνη έχει όμως σημαντικό ρόλο και στην ομαλή σκελετική ανάπτυξη και αύξηση. Η απώλεια αυτής στην NF-1 επηρεάζει την λειτουργία των οστεοβλαστών, οστεοκλαστών, σκελετικών μυϊκών κυττάρων και αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων.^{8,9,10}

Φυσιολογικά, το γονίδιο *NF1* παράγει την νευρινωμίνη που ενισχύει τη μετατροπή της ενεργής Ras-GTP σε αδρανή Ras-GDP. Στην NF-1 υπάρχει απώλεια του ενός ή και των δύο αλληλομόρφων του γονιδίου *NF1*, οπότε παραμένει η ενεργή Ras-GTP σε επίπεδα δεκαπενταπλάσια από ότι στα φυσιολογικά κύτταρα και ενεργοποιούνται υπέρμετρα τα σηματοδοτικά μονοπάτια MAPK και mTOR που αρχίζουν από αυτήν. Αυτό συνεπάγεται αυξημένο πολυπληθασισμό των κυττάρων, παρατεταμένη επιβίωσή τους και τελικά αυξημένη πιθανότητα για την δημιουργία όγκων.¹¹

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΪΝΩΜΑΤΩΣΗΣ ΤΥΠΟΥ 1 ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΥΤΗΣ

Για να τεκμηριωθεί η NF-1 πρέπει να πληρούνται δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια που καθορίστηκαν το 1987 από το Neurofibromatosis Conference Statement of National Institutes of Health:

- 1) έξι ή περισσότερες καφεαλακτόχρους (café au lait) κηλιδώδεις πλάκες, μεγαλύτερες των δεκαπέντε mm σε μέγιστη διάμετρο στους ενήλικες ή των πέντε mm στα παιδιά
- 2) δύο ή περισσότερα νευροϊνώματα ή ένα πλεγματοειδές νευροϊνωμα
- 3) εφηλίδες (φακίδες) στην μασχαλιαία ή βουβωνική χώρα
- 4) δύο ή περισσότερα αμαρτώματα της ίριδας (οζίδια του Lisch)
- 5) γλοιώμα της οπτικής οδού
- 6) μια διακριτή οστική βλάβη, όπως δυσπλασία του σφηνοειδούς οστού ή λήπτυνση του φλοιού μακρών οστών με ή χωρίς ψευδάρθρωση
- 7) συγγενής πρώτου βαθμού με την νόσο¹²

Η NF-1 είναι ένα πολυσυστηματικό νόσημα με διάφορες εκδηλώσεις όπως δερματολογικές, οφθαλμολογικές, νευρολογικές, καρδιαγγειακές, ενδοκρινολογικές και σκελετικές.

Ιδιαίτερη αναφορά θα γίνει στις σκελετικές επιπτώσεις της NF-1 που αποτελεί αντικείμενο της εργασίας μας. Αυτές διακρίνονται σε αυτές που εντοπίζονται στον κεντρικό, στον περιφερικό σκελετό, στο κρανίο και τις γενικευμένες.

ΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΪΝΩΜΑΤΩΣΗΣ ΤΥΠΟΥ 1

Επιπτώσεις επί του κεντρικού σκελετού

Σπονδυλικές παραμορφώσεις

Οι σπονδυλικές παραμορφώσεις έχουν αναφερθεί περίπου στο 10-30% των ασθενών με NF-1.¹³ Η οστεοπόρωση, τα ενδοσπονδυλικά και παρασπονδυλικά νευροϊνώματα που διαβρώνουν και εισχωρούν στα οστά και οι ενδοκρινείς διαταραχές είναι μερικές από τις αιτίες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη των σπονδυλικών παραμορφώσεων. Δυσπλαστικές αλλοιώσεις που έχουν παρατηρηθεί στους σπονδύλους ασθενών με NF-1 και έχουν επισημανθεί σε πολλές εργασίες^{4,14-17} είναι οι εξής:

- **Η αυξημένη κοίλανση των σπονδύλων (vertebral scalloping)** ή διάβρωση στα όρια των σπονδύλων, η οποία μπορεί να εκτιμηθεί ακτινολογικά όταν το εύρος της διάβρωσης είναι πάνω από τρία mm στην θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης και πάνω από τέσσερα mm στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης.⁴ Η αυξημένη κοίλανση στην οπίσθια επιφάνεια του σπονδύλου είναι πιο συνηθισμένη στους ασθενείς με NF-1. Αυτή η διαταραχή συσχετίζεται στενά με ενδορραχιαία παθολογία και συγκεκριμένα το 63% των περιπτώσεων αυτών συνδέονται με περιφερειακή διεύρυνση του περιβλήματος του νωτιαίου μυελού (dural ectasia) ή ενδοσπονδυλικά νευροϊνώματα.
- **Οι στενές πλευρές σχήματος μολυβιού (rib penciling)**

που ορίζονται οι πλευρές των οποίων οι διάμετροι είναι πιο στενές από το στενότερο τμήμα των δεύτερων πλευρών, είναι η πιο συνηθισμένη οστική βλάβη.¹⁶ Αυτές οι πλευρές είναι πολύ επικίνδυνο να εξαρθρωθούν και έχει αναφερθεί να εισέρχονται στον σπονδυλικό σωλήνα και να προκαλούν από ήπια ραχιαλγία ως και παράλυση.^{4,18} Μάλιστα το εξάρθρημα αυτών των πλευρών μπορεί να μην διαγνωστεί με MRI έλεγχο που συνήθως προτιμάται λόγω της νεαρής ηλικίας των ασθενών, ενώ τελικά ο CT έλεγχος είναι πιο αξιόπιστος.

- **Οι βλάβες τύπου αλτήρα (dumbbell lesions)** που προκαλούνται από την παρουσία νευροϊνωμάτων εντός του σπονδυλικού σωλήνα. Η ονομασία αυτή προέρχεται από το σχήμα του αλτήρα που παίρνουν τα νευροϊνώματα καθώς εξέρχονται από τα νευρικά τμήματα και τα οποία μπορεί να προκαλέσουν τραυματισμούς από την συμπίεση των νευρικών ριζών. Μάλιστα αυτή είναι μία αρκετά κοινή βλάβη της δυσπλαστικής σπονδυλικής στήλης.⁴
- **Η dural ectasia ή η περιφερειακή διεύρυνση του περιβλήματος του νωτιαίου μυελού**, δηλαδή της σκληρής και αραχνοειδούς μήνιγγας που περιβάλλουν τον νωτιαίο μυελό. Το 70-80% των περιπτώσεων αυτής της πάθησης συναντώνται σε ασθενείς με NF-1.¹⁹ Η dural ectasia θεωρείται ότι διαβρώνει τις περιβάλλουσες οστικές δομές και είναι χαρακτηριστική στην δυσπλαστική σπονδυλική στήλη. Η λήπτυνση των οστικών δομών μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική αστάθεια, παραμόρφωση, αποσταθεροποίηση και εξάρθρημα της σπονδυλικής στήλης.²⁰ Όμως, εξαιτίας της προοδευτικής διεύρυνσης του περιβλήματος του νωτιαίου μυελού, τα νευρικά στοιχεία προστατεύονται και παραμένουν ανέπαφα ακόμη και σε σοβαρές παραμορφώσεις.
- Επιπλέον δυσπλαστικές αλλοιές της σπονδυλικής στήλης είναι οι ακόλουθες: **η ατρακτοποίηση των εγκαρσίων αποφύσεων, η διεύρυνση των μεσοσπονδύλιων τρημάτων, η αύξηση της διαυχενικής απόστασης και η δυσπλασία των αυχένων του σπονδυλικού τόξου.**

Σκολίωση

Η πιο συχνή ορθοπαιδική εκδήλωση της NF-1 είναι η σκολίωση με το 10-60%^{4,15,21,22} των ασθενών να έχουν αυτήν την ανωμαλία, ενώ το 2% του συνολικού σκολιωτικού πληθυσμού τελικά πάσχει από NF-1. Ως σκολίωση, ορίζεται η πλάγια απόκλιση ή κύρτωση της σπονδυλικής στήλης στο μετωπιαίο επίπεδο, η οποία συνοδεύεται με στροφή των σπονδύλων και των πλευρών. Η σκολίωση διακρίνεται σε δύο κατηγορίες: στην δυσπλαστική και στην μη δυσπλαστική. Η δυσπλαστική είναι λιγότερο συχνή, αλλά πιο σοβαρή πάθηση από την μη δυσπλαστική.

• Μη δυσπλαστική σκολίωση

Αυτή τυπικά εξελίσσεται με τον ίδιο ρυθμό όπως η εφηβική ιδιοπαθής σκολίωση και έχει παρόμοια κλινική εικόνα. Αυτού του είδους η σκολίωση δεν συνοδεύεται με δυσπλαστικές αλλοιώσεις των σπονδύλων και είναι παρούσα σε μεγαλύτερα παιδιά με λιγότερη γωνίωση και περιστροφή της σπονδυλικής στήλης.¹⁵ Όμως, η μη δυ-

σπληαστική σκολίωση στους ασθενείς με NF-1 έχει πρώιμη έναρξη και φτωχότερη θεραπευτική πρόγνωση από ότι η εφηβική ιδιοπαθής σκολίωση. Τα μη δυσπλαστικά κυρτώματα απαιτούν ιδιαίτερη παρακολούθηση εξαιτίας της τάσης τους για διαφοροποίηση με τον χρόνο.

Σχετικά με την θεραπεία, η μη δυσπλαστική σκολίωση διαχειρίζεται με βάση τον βαθμό της κυρτότητας. Η τακτική παρακολούθηση είναι αρκετή για καμπύλες ως είκοσι μοίρες. Κηδεμόνας συνιστάται όταν παρατηρείται εξέλιξη των κυρτωμάτων ή μετρώνται μεταξύ είκοσι και σαράντα μοιρών στον ανώριμο σκελετικά ασθενή. Χειρουργική παρέμβαση απαιτείται για καμπύλες άνω των σαράντα μοιρών. Μόνο η οπίσθια σπονδυλοδεσία μπορεί να είναι επιτυχής στην θεραπεία λιγότερο σοβαρών μη δυσπλαστικών καμπυλών, αλλά η προσθιοπίσθια σπονδυλοδεσία ενδείκνυται για κυρτώματα πάνω από ενενήντα μοίρες.^{23,24}

• Δυσπλαστική σκολίωση

Αυτή είναι η σκολίωση που συνδυάζεται με δυσπλαστικές αλλοιώσεις των σπονδύλων, όπως προαναφέρθηκαν. Χαρακτηρίζεται από ταχεία εξέλιξη και οδηγεί συχνά σε σοβαρή παραμόρφωση παρά την θεραπεία της. Κύριο χαρακτηριστικό της δυσπλαστικής σκολιωτικής παραμόρφωσης είναι μία καμπύλη βραχεία, οξεία, γωνιώδης και με σοβαρή ακραία περιστροφή που συμπεριλαμβάνει τέσσερις με έξι σπονδύλους. Αυτές οι ανωμαλίες της σπονδυλικής στήλης μπορεί να οδηγήσουν σε αστάθεια, σε υπεξάρθρωμα ή σε εξάρθρωμα. Ο δυσπλαστικός τύπος παραμόρφωσης έχει την τάση να εξελισσεται τελικά σε σοβαρή βλάβη.^{4,16,25}

Όσον αφορά στη θεραπεία, τα δυσπλαστικά κυρτώματα σπάνια ανταποκρίνονται στη συντηρητική θεραπεία και ο εξωτερικός θωρακοσφυϊκός κηδεμόνας δεν είναι αποτελεσματικός. Οι γενικές κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες είναι ότι για κυρτώματα ως είκοσι μοίρες πρέπει να γίνεται τακτική παρακολούθηση ανά έξι μήνες για τυχόν επιδείνωση. Η οπίσθια σπονδυλοδεσία συνιστάται για κυρτώματα με γωνία είκοσι με σαράντα μοίρες. Η προσθιοπίσθια σπονδυλοδεσία συνιστάται για κυρτώματα με γωνία πάνω από σαράντα μοίρες και κύφωση μεγαλύτερη από πενήντα μοίρες.^{4,15,26} Σήμερα, η χρήση τρίτης γενιάς σπονδυλικών εμφυτευμάτων, δηλαδή διασφαικών βιδών, υποπετάλιων συρμάτων, πολυμερών αγκίστρων και αυτομοσχευμάτων έχει μειώσει σημαντικά το ποσοστό της ψευδάρθρωσης.²⁷

Κυφοσκολίωση

Η κυφοσκολίωση σχετίζεται με σοβαρή και οξεία εξέλιξη της δυσπλαστικής σκολίωσης και ανευρίσκεται στις περιπτώσεις που η σκολίωση συνοδεύεται με κύφωση μεγαλύτερη των πενήντα μοιρών. Η κύφωση μπορεί να φθάσει ακόμη και τις 180 μοίρες, προκαλώντας αναπνευστική ανεπάρκεια σε αυτούς τους ασθενείς με την λειτουργική ζωτική χωρητικότητα να φθάνει μόλις το 36% του φυσιολογικού. Η κυφοσκολίωση μπορεί να περιπλεχθεί από πτύχωση ή συμπίεση του νωτιαίου μυελού που αν παραμείνει αθεράπευτη ενδεχομένως να οδηγήσει σε νευρολογική βλάβη

ή ακόμη και παραπληγία. Η αντιμετώπιση αυτής είναι η προσθιοπίσθια σπονδυλοδεσία.^{28,29}

Λορδοσκολίωση

Η θωρακική λορδοσκολίωση ορίζεται ως η αναστροφή της φυσιολογικής θωρακικής κύφωσης πέρα από την ευθεία σπονδυλική στήλη σε μία αρνητική τιμή, όπως αυτή φαίνεται σε πλάγια ακτινογραφία. Αυτή συναντάται συχνότερα σε ασθενείς με δυσπλαστικά κυρτώματα.^{15,30}

Σπονδυλολίσθηση

Η σπονδυλολίσθηση είναι σπάνιο εύρημα και πιο συχνά συνδέεται με το παθολογικό εξάρθρωμα στο επίπεδο της σφυοειδούς περιοχής. Αυτό γίνεται λόγω της παθολογικής επιμήκυνσης και απορρόφησης των αυχένων ή του ισθμού του σπονδυλικού τόξου από νευροϊνώματα στα σφυοειδή τμήματα ή από την dural ectasia. Για αυτόν τον λόγο είναι σημαντικό σε κάθε ασθενή πάντα να εκτιμάται το σύνολο της σπονδυλικής στήλης, συμπεριλαμβάνοντας και το ιερό οστό.^{31,32}

Η συμπτωματολογία των ασθενών ποικίλλει από μία ήπια οσφυαλγία χωρίς νευρολογικά συμπτώματα ως σοβαρή σφυοειδία χωρίς ή με νευρολογική συνδρομή. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ύπαρξη της dural ectasia επιτρέπει έναν ευρύτερο χώρο για τον νωτιαίο μυελό, αποτρέποντας σοβαρές βλάβες αυτού ενώ απουσιάζουν συμπτώματα ακόμη και σε μεγάλου βαθμού σπονδυλολίσθησεις ή εξάρθρωματα. Για αυτόν τον λόγο, συστήνεται ο έλεγχος της σπονδυλικής στήλης με CT ή MRI σε παιδιά με NF-1 και παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης ακόμη και επί απουσίας νευρολογικών σημείων.

Παραμορφώσεις της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης

Αν και οι παραμορφώσεις της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης δεν αναφέρονται συχνά στην βιβλιογραφία, αυτές φαίνεται να είναι συνηθισμένες σε ασθενείς με NF-1. Οι ανωμαλίες της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης διαχωρίζονται σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα είναι ανωμαλίες της δομής των οστών, όπως η διεύρυνση των τρημάτων, η δυσπλασία και η αυξημένη κοίλανση των σπονδύλων. Η δεύτερη ομάδα είναι ανωμαλίες της ευθυγράμμισης των σπονδύλων, όπως η απώλεια της αυχενικής λόρδωσης, η κύφωση, το ατλαντοϊνιακό, ατλαντοαξονικό και υπαξονικό υπεξάρθρωμα.³³

Η αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης πρέπει να τύχει ιδιαίτερης προσοχής σε ασθενείς με NF-1, επειδή ορισμένοι από αυτούς θα υποβληθούν σε γενική αναισθησία κάποια στιγμή της ζωής τους και επομένως θα διασωληνωθούν. Συνιστάται έτσι όλοι οι ασθενείς με NF-1 να κάνουν ακτινογραφίες της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης πριν από γενική αναισθησία, ώστε να αποφευχθεί πιθανόν τραυματισμός του νωτιαίου μυελού.

Οι ασθενείς με αυτού του είδους τις παραμορφώσεις μπορεί να έχουν αυχεναλγία ή νευρολογικά συμπτώματα, αν και πολλοί είναι τελείως ασυμπτωματικοί. Τα νευρολο-

γικά συμπτώματα μπορεί να είναι τετραπληγία, ημιπληγία και ριζιτικά φαινόμενα.

Η χειρουργική θεραπεία ενδείκνυται στις περιπτώσεις συμπίεσης του νωτιαίου μυελού ή των νευρικών ριζών, στην προοδευτική μυελιολοπάθεια, στο ατλαντοασονικό υπεξάρθρωμα και στον μεγάλο συνεχόμενο πόνο.³⁴

Παραμορφώσεις του θωρακικού τοιχώματος

Μία ακόμη σκελετική επίπτωση της NF-1 είναι οι παραμορφώσεις του θωρακικού τοιχώματος. Αυτές μπορεί να είναι οι παραμορφώσεις των πλευρικών τόξων, ο σκαφοειδής θώρακας, καθώς και οι οπίσθιες μεσοθωρακικές μάζες από νευροϊνώματα ή μηνιγγιοκήλεις, που προκαλούν διέγερση του μεσοθωρακίου.³⁵

Επιπτώσεις επί του περιφερικού σκελετού

Συγγενής δυσπλασία της κνήμης

Αν και μόνο το 5% των ασθενών με NF-1 πάσχουν από συγγενή δυσπλασία της κνήμης, το 50-80% όλων των ασθενών με συγγενή δυσπλασία της κνήμης πάσχουν από NF-1. Η συγγενής δυσπλασία της κνήμης στους ασθενείς με NF-1 περιγράφεται ως η προσθιοεξωτερική κλίση της κνήμης, που τυπικά εκδηλώνεται τον πρώτο χρόνο της ζωής και περιστασιακά κατά την γέννηση, παρά τον ορισμό της ως συγγενής νόσος. Αυτή η παραμόρφωση μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση της NF-1 πριν από τα υπόλοιπα διαγνωστικά κριτήρια. Οι δυσπλαστικές αλλοιώσεις της κνήμης περιλαμβάνουν την πάχυνση του φλοιού και την στένωση του μυελώδους αυλού. Η προσθιοπλάγια κλίση της κνήμης μπορεί να συνδυαστεί με αυτόματα παθολογικά κατάγματα και εν συνεχεία ψευδάρθρωση, μία συχνή επιπλοκή σε ασθενείς με NF-1. Τα κατάγματα που σχετίζονται με δυσπλασία της κνήμης και NF-1 σπάνια παύονται αυτόματα και οδηγούνται σε προοδευτική γωνίωση, ανεπαρκές μήκος της κνήμης και αστάθεια του αστραγάλου.^{4,36}

Για την θεραπεία πρέπει να σημειωθεί ότι αρχικά στα παιδιά που πάσχουν από συγγενή δυσπλασία της κνήμης, συνιστάται η χρήση ενός μηροκνημοποδικού νάρθηκα μέχρι την στιγμή που ξεκινά να περπατάει, προς αποφυγή του κατάγματος από την μία και περιορισμό της παραμόρφωσης από την άλλη. Αν η κνήμη υποστεί κάταγμα ή ψευδάρθρωση τότε απαιτείται χειρουργική επέμβαση, όπως η ενδομυελική ήλωση σε συνδυασμό με την χρήση οστικού μοσχεύματος, η εκτομή της ψευδάρθρωσης και ανακατασκευή του οστού με την μεταφορά ελεύθερου αγγειοποιημένου μοσχεύματος περόνης και η εξωτερική οστεοσύνθεση τύπου Ilizarov. Ο ακρωτηριασμός σε συνδυασμό με την χρήση πρόσθετου μέλους μπορεί να είναι η τελική λύση. Οι πιο συνηθισμένες επιπλοκές της χειρουργικής θεραπείας της συγγενούς δυσπλασίας της κνήμης είναι η παραμόρφωση σε βλαιοσύτητα, η ανισοσκελία, η κακή ευθυγράμμιση της κνήμης και το επανακάταγμα.³⁷⁻³⁹

Στις μέρες μας δοκιμάζεται η χρήση οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών και οστικών συμπληρωματικών μοσχευμάτων. Τέλος, η χρήση της ροβαστατίνης φαίνεται ότι δρα θετικά στην αντιμετώπιση της συγγενούς δυσπλασίας της κνήμης και

άλλων οστικών βλαβών, αυξάνοντας την έκφραση του παράγοντα Runx2 και επιταχύνοντας την δημιουργία νέου οστού.⁴⁰

Δυσπλασίες και ψευδαρθρώσεις άλλων οστών

Αν και η κνήμη είναι το πιο συχνό από τα μακρά οστά όπου αναπτύσσεται δυσπλασία και ψευδάρθρωση, υπάρχουν και άλλα οστά, στα οποία εντοπίζονται οι ίδιες παθήσεις. Αυτά είναι η κερκίδα, η ωλένη, το βραχιόνιο, η περόνη, το μηριαίο, η κλείδα, το ηβικό και το λαγόνιο οστό.

Διαταραχές της ανάπτυξης των οστών του περιφερικού σκελετού και υπερτροφία ιστών

Στην NF-1 σημαντική εκδήλωση αποτελεί η υπερανάπτυξη ορισμένων ή όλων των ιστών σε μία περιοχή του σώματος, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε χαρακτηριστική παραμορφωμένη εμφάνιση. Έτσι μπορεί να παρατηρηθεί μονόπλευρη τμηματική υπερτροφία των οστών, υποπεριοστική αύξηση, ανώμαλη επιμήκυνση των οστών, μακροδακτυλία, πολυδακτυλία, γιγαντισμός και ελεφαντίαση.⁴¹ Αυτή η συμπτωματολογία εκδηλώνεται κυρίως στα κατώτερα άκρα, αλλά σε μικρότερο ποσοστό στο κρανίο και στον αυχένα. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει υψηλότερη επίπτωση νεοπλασίας στις περιπτώσεις της τμηματικής υπερτροφίας από ό,τι στις άλλες βλάβες. Σε αυτήν την ενότητα των διαταραχών ανάπτυξης των οστών μπορεί να συμπεριληφθεί και η σπάνια απουσία της επιγονατίδας, καθώς και η πλήρης ή μερική απουσία των άκρων του σώματος.

Αρθροκατάδυση της κοτύλης

Αν και όχι ιδιαίτερα μελετημένη η αρθροκατάδυση της κοτύλης φαίνεται ότι έχει σημαντική επίπτωση στους ασθενείς με NF-1 σε ποσοστό 20%.⁴² Υπάρχουν δύο τύποι αρθροκατάδυσης: ο δυσπλαστικός και ο μη δυσπλαστικός τύπος. Ο προοδευτικός δυσπλαστικός τύπος συνήθως σχετίζεται με γειτονικό νευροϊνώμα μαλακού ιστού και σφυγική dural ectasia. Ο μη δυσπλαστικός τύπος έχει λιγότερη σχέση με ανωμαλίες μαλακών ιστών και σχεδόν καθόλου με την dural ectasia.

Εξάρθρωμα του ισχίου

Μία ακόμη σκελετική επίπτωση της NF-1 είναι το εξάρθρωμα του ισχίου. Σύμφωνα με διάφορες μελέτες αυτό γενικά οφείλεται στην μηχανική δράση της ανάπτυξης νευροϊνώματος εντός της άρθρωσης ή νευρολογικής βλάβης των κάτω άκρων. Αυτή η επιπλοκή μπορεί να συμβεί σε νήπια ή σε ενήλικες μετά από πτώση, ασήμαντη κάκωση ή και αυτόματα.⁴³

Κυστικές οστικές βλάβες του γόνατος

Αυτές είναι σπάνιες εκδηλώσεις από το σκελετικό σύστημα σε ασθενείς με NF-1. Εντοπίζονται τυχαία κατά τον ακτινολογικό έλεγχο του γόνατος και εκδηλώνονται χωρίς να συνυπάρχουν όγκοι ή δυσπλασία των μακρών οστών. Αυτές οι βλάβες σπάνια υφίστανται κάταγμα και παρουσιάζουν προοδευτική παραμόρφωση, ενώ η βιοψία γενικά δείχνει μη οστεοποιημένα ινώματα.⁴⁴

Επιπτώσεις επί του κρανίου

Δυσπλασία του σφηνοειδούς οστού

Η δυσπλασία του σφηνοειδούς οστού παρατηρείται στο 5-10% των ασθενών με NF-1.^{45,46} Οι ανωμαλίες του σφηνοειδούς οστού χαρακτηρίζονται ως παθολογικές και ανήκουν στα κριτήρια διάγνωσης της NF-1. Δεν έχει ξεκαθαρίσει αν αυτή η βλάβη είναι συγγενής ή επίκτητη, καθώς και αν οφείλεται δευτεροπαθώς σε παρακείμενη ανωμαλία του μαλακού ιστού ή σε αυτόνομη ανωμαλία του οστικού κυττάρου.

Η βλάβη αυτή, είτε ως συγγενής δυσμορφία είτε ως δευτεροπαθής οστική βλάβη, δεν αποτελεί πρωταρχικό στόχο για προληπτική θεραπεία. Αυτό όμως που πρέπει να γίνεται είναι αυτοί οι ασθενείς να υποβάλλονται σε απεικονιστικό έλεγχο, ώστε να εντοπιστούν παρακείμενοι όγκοι που υπόκεινται σε θεραπεία.

Μακροκεφαλία

Η περίμετρος της κεφαλής σε ασθενείς με NF-1 τείνει να είναι μεγάλη και η μακροκεφαλία, δηλαδή η περίμετρος της κεφαλής να είναι πάνω από δύο σταθερές αποκλίσεις από τον μέσο όρο, συμβαίνει στο 25% των ασθενών. Υποστηρίζεται ότι για αυτό ευθύνεται μάλλον η διεύρυνση του εγκεφάλου και όχι τόσο η αύξηση του κρανίου.^{47,48}

Οδοντικές ανωμαλίες

Οι οδοντικές ανωμαλίες αφορούν ενσφηνωμένα, μετατοπισμένα, υπεράριθμα ή απόντα δόντια ιδιαίτερα της κάτω γνάθου, με συμπτωματολογία την παραισθησία, τον πόνο και την αιμορραγία. Επίσης αναφέρονται η πρόωπη ανατομή των οδόντων, η αυξημένη επίπτωση της τερηδόνας και η περιακρορριζική οστεϊνική δυσπλασία των δοντιών της κάτω γνάθου, η οποία μάλιστα αφορά μόνο γυναίκες ασθενείς.⁴⁹⁻⁵¹

Δυσπλασία των γνάθων και παραμορφώσεις των οστών του κρανίου

Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί ότι σε ασθενείς με NF-1 παρατηρούνται και δυσπλασίες της άνω και κάτω γνάθου σε συνδυασμό με οδοντικές ανωμαλίες. Έτσι παρατηρούνται παραμορφώσεις της φαρυγγικής ακρολοφίας και της γναθοπροσωπικής χώρας, όπως στένωση της κροταφογναθικής άρθρωσης, σύμπτυξη του οπισθίου τμήματος της γνάθου, διεύρυνση των τρημάτων της κάτω γνάθου και υπερανάπτυξη αυτής. Επίσης αναφέρονται βλάβες και παραμορφώσεις των οστών του εγκεφαλικού και προσωπικού κρανίου, κρανιακές ανωμαλίες και ασυμμετρία όλου του προσώπου.^{52,53}

Γενικευμένες σκελετικές επιπτώσεις

Χαμηλό ανάστημα

Είναι γνωστό από διάφορες μελέτες ότι το κοντό ανάστημα είναι κοινό χαρακτηριστικό των ασθενών με NF-1 και φαίνεται ότι επηρεάζει το 13-40% αυτών. Το κοντό ανάστημα σε αυτούς τους ασθενείς είναι συνήθως συμμετρικό. Η σκολί-

ωση, η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης και άλλες διαταραχές που σχετίζονται με την NF-1 μπορεί να συντελούν στο κοντό ανάστημα, αλλά η πραγματική αιτία ακόμη παραμένει άγνωστη.^{47,48}

Διαταραχές του μεταβολισμού των οστών

Η NF-1 προκαλεί μεταβολικές διαταραχές των οστών. Πολλές μελέτες έχουν πιστοποιήσει μία γενικευμένη μείωση της οστικής πυκνότητας στους ασθενείς με NF-1 συμπεριλαμβανοντας και τα παιδιά. Οι χαμηλότερες τιμές οστικής πυκνότητας βρέθηκαν στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Η παθογένεση αυτών των οστικών αλλοιώσεων δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά πιθανές αιτίες μπορεί να είναι οι χαμηλές συγκεντρώσεις 25-υδροξυβιταμίνης D, τα αυξημένα επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης και η αυξημένη οστική απορρόφηση.⁵⁴⁻⁵⁶

Κακοήθεις όγκοι των οστών

Είναι ενδιαφέρον ότι σε ασθενείς με NF-1 υπάρχει αυξημένη επίπτωση κακοήθων όγκων των οστών. Ειδικότερα αναφέρονται περιπτώσεις οστεοσαρκώματος, σαρκώματος ατρακτόμορφων κυττάρων (spindle cell sarcoma), σαρκώματος Ewing και κακοήθους ινώδους ιστιοκυττώματος.^{57,58}

Μειωμένη μυϊκή ισχύς

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι στους ασθενείς με NF-1 η μυϊκή μάζα στα διάφορα μέρη του σώματος, η συνολική μυϊκή ισχύς καθώς και η μυϊκή ισχύς ανά μονάδα επιφάνειας του μυός είναι μειωμένη σε σύγκριση με τον φυσιολογικό πληθυσμό.⁵⁹

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει θεραπεία για την NF-1 με την έννοια της ίασης. Όλες οι θεραπευτικές προσεγγίσεις αντιμετωπίζουν τα συμπτώματα και αυτές συμπεριλαμβάνουν την ακτινοβολία, την χρήση κυτταροτοξικών φαρμάκων και την χειρουργική αντιμετώπιση. Σύγχρονες θεραπείες είναι οι αντι-Ras θεραπείες, οι αναστολές της ενεργοποίησης των μονοπατιών MAPK και mTOR καθώς και φάρμακα που μπλοκάρουν την αλληλεπίδραση των καρκινικών κυττάρων και των κυττάρων που περιβάλλουν τους όγκους.⁶⁰⁻⁶³ Σχετικά με την θεραπεία των σκελετικών επιπτώσεων της νόσου αξίζει να αναφερθεί ότι η λοβαστατίνη βελτιώνει τις μηχανικές ιδιότητες του πάχους μετά από κάταγμα, όπως φάνηκε από πειράματα in vivo.⁶⁴ Ακόμη οι σύγχρονες χειρουργικές τεχνικές αντιμετώπισης της σκολίωσης και της συγγενής δυσπλασίας της κνήμης δίνουν καλά και ελπιδοφόρα αποτελέσματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η NF-1 είναι ο μοναδικός τύπος της νευροϊνωμάτωσης, στον οποίο υπάρχουν σκελετικές επιπτώσεις. Προκαλεί έκπληξη η μεγάλη ποικιλία των σκελετικών επιπτώσεων που τελικά θα προσβάλει το 50% των ασθενών με NF-1 ενώ το 10% από αυτούς θα χρειαστεί κάποια ιδιαίτερη θεραπεία. Συνοπτικά οι σκελετικές επιπτώσεις μπορούν να εντοπίζονται στον κεντρικό, στον περιφερικό σκελετό, στο κρανίο ή

να είναι γενικευμένες. Οι σκελετικές επιπτώσεις της NF-1 και ιδιαίτερα η σκολίωση και η συγγενής δυσπλασία της κνήμης μπορούν να προκαλέσουν μεγάλη νοσηρότητα. Ο ορθοπαιδικός οφείλει να είναι πλήρως ενημερωμένος για τις εκδηλώσεις αυτής της νόσου και να έχει την δυνατότητα να τις αναγνωρίσει εγκαίρως. Επίσης, πρέπει να είναι γνώστης των σύγχρονων χειρουργικών και φαρμακευτικών μέσων αντιμετώπισης της νόσου ενώ απαραίτητη είναι και η παραπομπή αυτών των ασθενών σε ιατρούς άλλων ειδικοτήτων, καθώς η NF-1 είναι πολυσυστηματικό νόσημα που απαιτεί πολυπλευρη και ολοκληρωμένη προσέγγιση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Cecil (2003). Νοσολογία: Αναπτυξιακές διαταραχές, σελ. 2795.
- Tracey ADeL, Kaleb Y, Roge FW. Orthopaedic aspects of neurofibromatosis: update. *Current Opinion in Pediatrics* 2011; 23:46-52.
- Ruggieri M. The different forms of neurofibromatosis. *Child's Nerv Syst* 1999; 15:295-308.
- Feldman D, Jordan Ch, Fonseca L. Orthopaedic manifestations of Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Orthop Surg* 2010; 18:346-357.
- Brosius S. A history of von Recklinghausen's NF1. *Journal of the History of the Neurosciences* 2010; 19:333-348.
- Lee M, Stephenson D. Recent developments in neurofibromatosis type 1. *Current Opinion in Neurology* 2007; 20:135-141.
- Marchuk DA, Saulino AM, Tavakkol R, Swaroop M, Wallace MR, Andersen LB, Mitchell AL, Gutmann DH, Boguski M, Collins FS. c DNA cloning of the type1 neurofibromatosis gene: complete sequence of the NF1 gene product. *Genomics* 1991; 11(4):931-40.
- Kolanczyk M, Kossler N, Kuhnisch J, Liron L, Stricker S, Wilkening U, Manjubala I, Fratzi P, Sporle R, Herrmann B, Parada L, Kornak U, Mundlos S. Multiple roles for neurofibromin in skeletal development and growth. *Hum Mol Genet* 2007; 16(8):874-886.
- Wu X, Estwick S, Chen S, Yu M, Ming W, Nebesio T, Li Y, Yuan J, Kapur R, Ingram D, Yoder M, Yang F. Neurofibromin plays a critical role in modulating osteoblast differentiation of mesenchymal stem/progenitor cells. *Human Molecular Genetics* 2006; 15(19):2837-2845.
- Stevenson D, Yan J, He Y, Li H, Liu Y, Zhang Q, Jing Y, Guo Z, Zhang W, Yang D, Wu X, Hanson H, Li X, Staser K, Viskochil D, Carey J, Chen S, Miller L, Robertson K, Moyer L, Yu M, Schwarz E, Pasquali M, Yang F. Multiple increased osteoclast functions in individuals with nf1. *Am J Med Genet Part A* 2011; 155:1050-9.
- Boyd K, Korf B, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:1-14.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis* 1988; 1(3):172-8.
- Eleftheriou F, Kolanczyk M, Schindeler A, Viskochil D, Hock J, Schorry E, Crawford A, Friedman J, Little D, Peltonen J, Carey J, Feldman D, Yu X, Armstrong L, Birch P, Kendler D, Mundlos S, Yang FC, Agiostratidoy G, Hunter K, Stevenson D. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type1: approaches to therapeutic options. *Am J Med Genet Part A* 20; 149A:2327-2338.
- Crawford A, Schorry E. Neurofibromatosis in children: the role of the orthopaedist. *J Am Acad Orthop Surg* 1999; 7:217-230.
- Crawford A, Schorry E. Neurofibromatosis update. *J Pediatr Orthop* 2006; 26:413-423.
- Durrani AA, Crawford AH, Choudhry SN, Saifuddin A, Morley TR. Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type1. *Spine* 2000; 25:69-75.
- Tsirikos A, Saifuddin A, Noordeen MH. Spinal deformity in neurofibromatosis type-1: diagnosis and treatment. *Eur Spine J* 2005; 14:427-439.
- Ton J, Stein-Wexler R, Yen P, Gupta M. Rib head protrusion into the central canal in type 1 neurofibromatosis. *Pediatr Radiol* 201; 40:1902-1909.
- Woon C. Dural ectasia: a manifestation of type 1 neurofibromatosis. *CMAJ* 2010; 182(13):1448.
- Stone J, Bridwell K, Shackelford G, Abramson C. Dural ectasia associated with spontaneous dislocation of the upper part of the thoracic spine in neurofibromatosis. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1987; 69A(7):1079-1083.
- Akbarnia BA, Gabriel KR, Beckman E, Chalk D. Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine* 1992; 17(8 Suppl):S244-8.
- Crawford AH. Pitfalls of spinal deformities associated with neurofibromatosis in children. *Clin Orthop Relat Res* 1989; 245:29-42.
- Li M, Fang X, Li Y, Ni J, Gu S, Zhu X. Successful use of posterior instrumented spinal fusion alone for scoliosis in 19 patients with neurofibromatosis type-1 followed up for at least 25 months. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009; 129(7):915-921.
- Halmi V, Domain J, de Jonge T, Illes T. Surgical treatment of spinal deformities associated with neurofibromatosis type 1. Report of 12 cases. *J Neurosurg* 2002; 97(Suppl 3):310-316.
- Funasaki H, Winter RB, Lonstein JB, Denis F. Pathophysiology of spinal deformities in neurofibromatosis. An analysis of seventy-one patients who had curves associated with dystrophic changes. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 75:692-700.
- Singh K, Samartzis D, An HS. Neurofibromatosis type I with severe dystrophic kyphoscoliosis and its operative management via a simultaneous anterior-posterior approach: a case report and review of the literature. *Spine J* 2005; 5:461-466.
- Koptan W, ElMiligui Y. Surgical correction of severe dystrophic neurofibromatosis scoliosis: an experience of 32 cases. *Eur Spine J* 2010; 19:1569-1575.
- Winter RB, Lonstein JE, Anderson M. Neurofibromatosis hyperkyphosis: a review of 33 patients with kyphosis of 80 degrees or greater. *J Spinal Disord* 1988; 1(1):39-49.
- Winter R. Severe neurofibromatosis kyphoscoliosis, posterior wedge osteotomy, halo traction, and anterior autograft strut fusion, with 28-year follow-up. *Spine* 2011; 36:E1774-1777.
- Winter R. Thoracic lordoscoliosis in neurofibromatosis: treatment by a Harrington rod with sublaminar wiring. *J Bone Joint Surg* 1984; 66-A(7):1102-1106.
- Toyoda K, Taguchi T, Kaneko K. High-grade L5 spondylolisthesis associated with dural ectasia in neurofibromatosis. *J Orthop Sci* 2005; 10:233-6.

32. Modi HN, Srinivasalu S, Suh SW, Yang JH. Grade 4 spondylolisthesis of the L5 vertebra associated with dural ectasia in neurofibromatosis. *Singapore Med J* 2009; 50(8):e287-e292.
33. Yong-Hing K, Kalamchi A, McEwen D. Cervical spine abnormalities in neurofibromatosis. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1979; 61-A(5):695-699.
34. Jumming M, Zhipeng W, Yang X, Xiao J. Surgical treatment of severe cervical dystrophic kyphosis due to nf1: a review of 8 cases. *J Neurosurg Spine* 2011; 14:93-98.
35. Muniz M, Souza A, Criado D, Filho J, Brandao R, Cardoso L, Bertollo E. Type 1 neurofibromatosis: radiological findings of the chest. *Radiol Bras* 2010; 43(3):167-170.
36. Stevenson DA, Birch PH, Friedman JM, Viskochil D, Balestrazzi P, Boni S, Buske A, Korf B, Nimura M, Pivnick E, Schorry E, Short P, Tenconi R, Tonsgard J, Carey J. Descriptive analysis of tibial pseudarthrosis in patients with neurofibromatosis 1. *Am J Genet* 1999; 84(5):413-419.
37. Ohnishi I, Sato W, Matsuyama J, Yajima H, Haga N, Kamegaya M, Minami A, Masato S, Yoshino S, Oki T, Nakamura K. Treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia: a multicenter study in Japan. *J Pediatr Orthop* 2005; 25:219-24.
38. Dobbs MB, Rich MM, Gordon JE, Szymanski DA, Schoeneker PL. Use of an intramedullary rod for treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia. A long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A:1186-97.
39. Choi IH, Cho TJ, Moon HJ. Ilizarov treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia: a multi targeted approach using the Ilizarov technique. *Clinics in Orthopedic Surgery* 2011; 3:1-8.
40. Kolanczyk M, Kuhnisch J, Kossler N, Osswald M, Srump S, Thurisch B, Kornak U, Mundlos S. Modelling neurofibromatosis type 1 tibial dysplasia and its treatment with lovastatin. *BMC Medicine* 2008; 6:21.
41. Sabbioni C, Rani N, Devescovi V. Neurofibromatosis with unilateral lower limb gigantism. *Musculoskelet Surg* 2010; 94:41-44.
42. Mandell G, Harcke T, Caro P, Einsl H. Protrusio acetabuli in neurofibromatosis: nondysplastic and dysplastic forms. *Neurosurgery* 1992; 30(4):552-556.
43. Haga N, Nakamura S, Taniguchi K, Iwaya T. Pathologic dislocation of the hip in von Recklinghausen's disease: a report of two cases. *J Pediatr Orthop* 1994; 14:674-6.
44. Schwartz A, Ramos R. Neurofibromatosis and multiple nonossifying fibromas. *AJR* 1980; 135:617-619.
45. Jacquemin C, Bosley TM, Liu D, Svedberg H, Buhaliqa A. Reassessment of sphenoid dysplasia associated with neurofibromatosis type 1. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:644-648.
46. Pinna A, Demontis S, Maltese G, Dore S, Carta F. Absence of the greater sphenoid wing in neurofibromatosis 1. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:1454.
47. Szudek J, Birch P, Friedman JM. Growth in North American white children with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2000; 37:933-938.
48. Clementi M, Milani S, Mammi I, Boni S, Monciotti C, Tenconi R. Neurofibromatosis type 1 growth charts. *Am J Med Gen* 1999; 87:317-323.
49. Lammert M, Friedrich R, Friedman J, Mautner VF, Tucker T. Early primary tooth eruption in neurofibromatosis 1 individuals. *Eur J Oral Sci* 2007; 115:425-426.
50. Tucker T, Birch P, Savoy DM, Friedman JM. Increased dental caries in people with neurofibromatosis 1. *Clin Genet* 2007; 72:524-527.
51. Visnapuu V, Peltoten S, Ellila T, Kerosuo E, Vaananen K, Happonen RP, Peltonen J. Periapical cemental dysplasia is common in women with nf1. *Eur J of Med Gen* 2007; 50:274-280.
52. Friedrich RE, Giese M, Schmelzle R, Mautner VF, Scheuer HA. Jaw malformations plus displacement and numerical aberrations of teeth in neurofibromatosis type 1: a descriptive analysis of 48 patients based on panoramic radiographs and oral findings. *J Craniomaxillofac Surg* 2003; 31:1-9.
53. D'Ambrosio JA, Langlais RP, Young RS. Jaw and skull changes in neurofibromatosis. *Oral Surg* 1988; 66: 391-396.
54. Stevenson DA, Moyer-Mileur LJ, Murray M, Slater H, Sheng X, Carey JC, Dube B, Viskochil DH. Bone mineral density in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 2007; 150:83-8.
55. Dulai S, Briody J, Schindeler A. Decreased bone mineral density in neurofibromatosis type 1: results from a pediatric cohort. *J Pediatr Orthop* 2007; 27:472-475.
56. Brunetti-Pierri N, Doty SB, Hicks J, Phan K, Mendoza-Londono R, Blazo M, Tran A, Carter S, Lewis RA, Plon SE, Phillips WA, O'Brian Smith E, Ellis KJ, Lee B. Generalized metabolic bone disease in neurofibromatosis type I. *Mol Genet Metab* 2008; 94:105-11.
57. Chowdry M, Hughes C, Grimer RJ, Sumathi V, Wilson S, Jeys L. Bone sarcomas arising in patients with neurofibromatosis type 1. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91-B:1223-6.
58. Papagelopoulos PJ, Mavrogenis AFS, Galanis EC, Chloros GD, Papaparaskeva KT. Malignant fibrous histiocytoma of bone associated with type 1 neurofibromatosis: a case report. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87-A:399-403.
59. Souza JF, Passos RL, Guedes AC, Rezende NA, Rodrigues LOC. Muscular force is reduced in neurofibromatosis type 1. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2009; 9:15-17.
60. Acosta MT, Kardel PG, Walsh KS, Rosenbaum KN, Gioia GA, Packer RJ. Lovastatin as treatment for neurocognitive deficits in neurofibromatosis type 1: phase I study. *Pediatr. Neurol.* 2011; 45:241-245.
61. Bhola P, Banerjee S, Mukherjee J, Balasubramaniam A, Arun V, Karim Z, Burrell K, Croul S, Gutmann D, Guha A. Preclinical in vivo evaluation of rapamycin in human malignant peripheral nerve sheath explant xenograft. *Int J Cancer* 2010; 126:563-571.
62. Gupta A, Cohen BH, Ruggieri P, Packer RJ, Phillips PC. Phase I study of thalidomide for the treatment of plexiform neurofibroma in neurofibromatosis 1. *Neurology* 2003; 60(1):130-2.
63. Vuksanovic D, Widemann B, Dombi E, Gillespie A, Woltes P, Toledo M, O'Neil B, Fox E, MacDonald T, Beck H, Packer R. Phase I trial of pirfenidone in children with neurofibromatosis 1 and plexiform neurofibromas. *Pediatr Neurol* 2007; 36:293-300.
64. Wang W, Nyman J, Moss H, Gutierrez G, Mundy G, Yang X, Eleftheriou F. Local low-dose lovastatin delivery improves the bone-healing caused by nf1 loss of function in osteoblasts. *J of Bone and Mineral Research* 2010; 25(7):1658-1667.

ENGLISH ISSUES

When a femoral fracture causes family issues

NIKOLAOS G. MARKEAS¹, PANAYIOTIS D. MEGALOOIKONOMOS², EFSTATHIOS ATHANASAKIS¹

1. 2nd Orthopaedic Department, Children's Hospital "P. & A. Kyriakou", Athens

2. 1st Department of Orthopaedics, ATTIKON University Hospital, Athens

ABSTRACT

A 26-month-old female infant was admitted to the emergency department of our hospital after an accidental fall in the house, suffering from a right thigh injury and refusing to ambulate. Radiographs showed a fracture of the right femur, while laboratory examinations revealed a severe form of mediterranean anemia, which had never been diagnosed and remained untreated. Considering the inheritance patterns of the disease and the fact that only one of the parents carried the pathologic gene, a family issue occurred as the patient's paternity was questioned.

Keywords: *β-thalassemia, bone lesions, pathologic fracture*

INTRODUCTION

Mediterranean anemias are genetic disorders involving the synthesis of globin chains. Individuals with β -thalassemia present reduced or absent synthesis of β -globin chains, while individuals with α -thalassemia present reduced or absent synthesis of α -globin chains. Two major characteristics contribute in the pathogenesis of β -mediterranean anemia: a) the deficient synthesis of β -globin chains which leads to reduced levels of normal hemoglobin (Hb A) and b) the unbalanced synthesis of α - and β -globin chains¹. In bone marrow, red cell maturation is impaired resulting in ineffective hematopoiesis. Although bone marrow is highly active, the patient has a reduced number of reticulocytes and suffers from severe anemia due to the excess of α -globin chains in relation with β - and γ -globin chains. Therefore, tetramers of α -globin are formed and react with the erythrocyte membrane, reducing the viability of

red blood cells and causing anemia and increased hematopoiesis. The γ -globin chains are synthesized in excess, leading to increased Hb F ($\alpha_2\gamma_2$). The δ -globin chains are also synthesized in excess, leading to the increase of Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$)^{2,3}. The heterozygous form of the disease is usually asymptomatic presenting mild anemia and microcytosis, while the homozygous form, being the result of the fusion of two heterozygous gametes, is characterized by various clinical signs and bone lesions, like those described in the young patient of our study.

CASE REPORT

A 26-month-old female infant was admitted to our emergency department with an injury of the right thigh, refusing to stand or ambulate. The patient's parents reported a preceding fall from her own height, while she was playing at home. The right thigh was mildly swollen, sensitive on palpation and in the same time the young patient was keeping her limb still with her hip and knee in flexion. Her pale face, the subicteric conjunctiva and her weak cry gained our attention.

Radiographs showed an undisplaced fracture of the femoral diaphysis, while the bone matrix aroused suspicions of an underlying pathological process causing the bone injury. In particular, cortical bone thinning, bone mineral loss and widening of the intramedullary canal were recorded (Figure 1). The same findings were recorded in the following radiography of the pelvis and hips (Figure 2). The admission to the hospital was decided, not only for the treatment of the fracture, but mostly for further investigation of the possible underlying disease.

According to the perinatal history, the child was born by a cesarean delivery (because of a previous cesarean delivery), without any respiratory problems, convulsions, infection or jaundice. She was the third child of the family. She had a completely healthy 11-year-old brother and another

Correspondence to:
Nikolaos G. Markeas 42 Sikelianou, Egaleo
122 43 Athens
E-mail: markeasn@otenet.gr

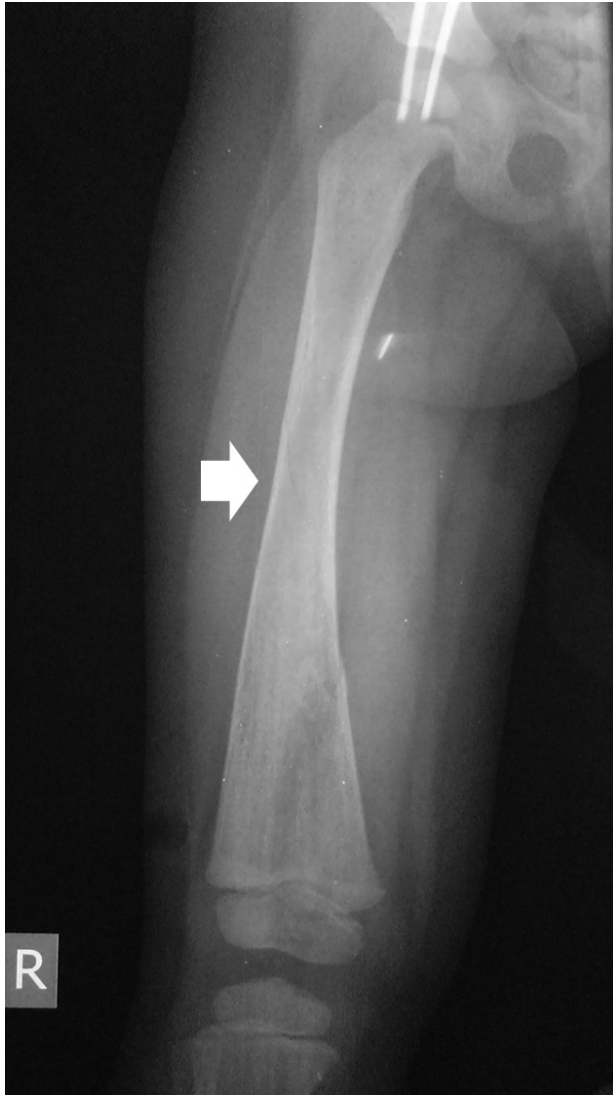


Figure 1: Incomplete fracture of femoral diaphysis (arrow). Cortical bone thinning, bone mineral loss and widening of the intramedullary canal are noted. a) anteroposterior view b) lateral view.

9-year-old brother that was under close surveillance after the diagnosis of leukemia at the age of 18 months. According to her medical records, the patient has thoroughly followed the recommended for her age immunization schedule. The 29-year-old father, from Lesbos Island, did not mention any inherited or acquired disease, while the 26-year-old mother, from Pyrgos, mentioned that she was suffering from thalassemia trait.

We immobilized the limb by skin traction, intending to apply a cast, as soon as the clinical and laboratory examinations were completed. Considering the suspicious radiological findings and the rest of the clinical features, blood samples were taken for complete blood count and biochemical analyses. In the same time, urinary mucopolysaccharides and lysosomal enzymes were analyzed. Furthermore, abdominal ultrasound and cardiologic consultation were requested. Differential diagnosis included mucopolysaccharidosis, metabolic diseases and hereditary malabsorption syndromes, caused by enzyme deficiencies.

Genetic testing was scheduled for the next days, including molecular karyotype or/and DNA analysis.

During cardiologic examination there were no pathological findings in ventricular contractility, in heart valves' function and the main blood vessels. Mild systolic murmur was noticed, sinus rhythm (142 bpm) was present, while isthmus, interatrial septum and interventricular septum were normal. Abdominal ultrasound showed no pathology of the liver, the bile ducts, the pancreas, the spleen or the kidneys, except from a mild splenic enlargement, which was later confirmed during the physical examination of the abdomen. The urinary bladder was empty while there was no intra-abdominal fluid collection.

Biochemical blood analysis results were the following: glucose 91mg/dl, urea 19mg/dl, creatinine 0.3mg/dl, uric acid 6.6mg/dl, SGOT 43U/l, SGPT 11U/l, alkaline phosphatase 182U/l, γ -GT 10U/l, CPK 28U/l, LDH 628U/l, total proteins 6.4g/dl, albumins 4.3g/dl, cholesterol 112mg/dl, triglycerides 83mg/dl, Potassium 4.3mEq/l, Sodium 136mEq/l, Calcium

9.7mg/dl, Phosphorus 4.4mg/dl, Magnesium 2.2mg/dl, vitamin B₁₂ 211pg/ml (n.v. 200-950), folic acid 17ng/ml (n.v. 3.5-16). In urine test were detected SG 1020, PH 6.0, urecholine 1EU/dl, rare red blood cells, rare white blood cells, plenty of uric acid crystals, very few uric salts. In urine sediment were detected signs of blood, proteins and white blood cells.

There were surprises in the total blood count: Red blood cells 3.320.000 per mm³, Hemoglobin 6.7g/dl, Hematocrit 22.7%, MCV 68.4 (n.v. 77-95), MCH 20.2 (n.v. 26-32), White blood cells 27.400 per mm³, polymorphonuclear leukocytes 63% and lymphocytes 31%. Hypochromia, anisocytosis, microcytosis and poikilocytosis were recorded as well. Special blood analysis that followed provided more information: hemoglobin A₂ 2.9% (n.v. 2.2-3.3%) and hemoglobin F 89% (n.v. 0.5-2%). Hemoglobin electrophoresis test showed A-F-A₂, while the sickle cell test was negative. After the laboratory examinations, it was evident that the patient suffered from homozygous form of β -thalassemia. It was also obvious that her life was in danger, while she needed an urgent blood transfusion.

Our reactions were immediate and our reflexes decisive. Immediately after the blood compatibility tests, the patient received a transfusion. She received 180ml of packed filtered red cells (15ml/Kgr) in 4 hours. For the treatment of the femoral fracture, a hip spica was applied and the patient was discharged from the Hospital with the recommendation of close follow-up. The patient was also referred to the Thalassemia Department for further treatment.

Three months after the injury, radiographs showed complete fracture healing while radiological improvement in the bone quality was recorded as result of preceding blood transfusions (Figure 3). However, there was something that was not yet clarified. A cause of upcoming family issues was evident. After the laboratory examination of the parents, the father did not have any pathological findings, while the mother was revealed to suffer from thalassemia trait. β -thalassemia is an inherited autosomal recessive disease. Thus, the birth of a child that suffers from homozygous form of β -thalassemia requires both parents to carry the mutated gene. As a result, in our case, the patient's paternity was questioned.

DISCUSSION

β -thalassemia was firstly described by Cooley and Lee⁴ in 1925, who considered the reduce or the absence of β -globin chains as the cause of the disease. In later studies the hereditary characteristics of the disease were proved, showing the dysfunction of a gene located in each one of the chromosomes 11 of the patient¹. Insufficient synthesis of β -globin results in reduced hemoglobin levels (Hb A) and unbalanced synthesis of α - and β -globin chains. Subsequently, α -globin tetramers are formed and in the same time γ -globin chains are overproduced resulting in increased levels of Hb F ($\alpha_2\gamma_2$). The Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$) levels are also increased, due to the overproduction of δ -globin chains^{2,3}.

The worldwide prevalence of α - and β -thalassemia is regarded to be 1.7% and is not gender related, while the estimated prevalence of thalassemia trait is 4.4 per 10.000 healthy births³. However, in some regions (Mediterranean Sea basin, Africa, Southeastern Asia) the rates are increased.

The heterozygous form of β -thalassemia is asymptomatic presenting only mild anemia and microcytosis. The homozygous form (Cooley's anemia) presents signs and symptoms quite early, even at the age of 6 months. The clinical manifestations include abdominal swelling, growth retardation, hypersensitivity, jaundice, pallor, skeletal deformities and splenomegaly. Surprisingly, the clinical image of the patient of our study did never raise any concerns to the parents. Could this be considered as ignorance only?

In β -thalassemia, deficiency of β -globin chain synthesis, in combination with the increased synthesis of α -globin chains, results in severe hemolytic anemia, hematopoietic disorders, reduced erythrocyte viability and bone marrow hyperactivity. Blood transfusions are needed for the treatment of anemia and ineffective hematopoiesis in these patients. A transfusion program requires monthly sessions, while hemoglobin levels before every session should range between 9.5 and 10.5g/dl⁵.

Children with β -thalassemia that are not treated promptly are already at high risk to develop severe heart failure after the first six months of their life. Depending on the mutated gene involved and the synthesis rate of fetal hemoglobin F, transfusion program is initiated either on the 2nd month or the 2nd year of life and rarely later. Decision of transfusion is related to the child's ability to withstand anemia. Most of the infants and toddlers that experience heart failure have hemoglobin levels ≤ 4.0 g/dl⁶. Thus, delay in the initiation of the transfusion program may be quite dangerous and the parents in such cases may be accused of criminal negligence. The patient of our study was not in imminent danger, presenting hemoglobin levels of 6.7g/dl.

Pathophysiology of bone lesions is not completely understood⁷. However, the inhibition of red blood cells maturation in bone marrow is a well-defined disturbance of β -thalassemia resulting in ineffective hematopoiesis. Although bone marrow is highly active, the patient has a reduced number of reticulocytes and suffers from severe anemia. Additionally, it is clearly defined that patients suffering from thalassemia present disturbances of osteoclast and osteoblast activity and reduced bone mineral density (BMD), which is more evident in lumbar spine and long bones^{8,9}.

Complications of β -thalassemia are *ante portas*, as physical history of the disease, regardless of adequate transfusion regimens. Chelation agents (like deferoxamine) are administered in combination with transfusions, in order to control organs' iron overload¹⁰. These patients may present diabetes mellitus, hypogonadism, hypothyroidism, hypoparathyroidism, Addison's disease, growth retardation, massive splenomegaly and hepatic or heart failure. Spleen enlargement aggravates anemia and sometimes causes



Figure 2: Radiograph of the pelvis and hips showing increased radiolucency.

thrombocytopenia and neutropenia, increasing the risk of infection and coagulation disturbances¹¹. Acute cardiac failure is inevitably the cause of death in these patients¹².

More factors are involved in the pathogenesis of bone lesions. Iron overload impairs osteoid maturation and inhibits mineralization due to iron incorporation into crystals of hydroxyapatite. Both of these mechanisms cause osteoporosis¹⁰. Nutritional deficiencies may also create problems. Vitamin D deficiency, for example, reduces the osteoblast activity and the collagen production. Low levels of vitamin D are related with calcium/phosphorus homeostasis disorders, low osteoblastic and high osteoclastic activity. Finally, limited physical exercise of these patients is also responsible for low bone density and reduced bone strength¹⁰.

In medical literature the incidence of bone fractures in thalassemic patients ranges from 38 to 41%^{10,13}. Bone fracture after a fall is reported in half of cases. Most of the fractures involve the upper limb while spine, pelvis and femur are involved in 10% of cases¹⁴. Other bone disturbances in these patients are also reported. These

patients may present longitudinal growth disorders of the upper or/and lower limb as a result of premature physal closure¹⁵, angular deformities, osteochondritis or short stature^{10,16,17}. Concerning the spine, deformities (scoliosis, kyphosis), vertebral body collapse, spinal cord compression or intervertebral disc malformation are also reported¹⁸⁻²².

CONCLUSIONS

Bone changes in patients with β -thalassemia are frequent, not only as a result of the disease *per se* and its complications, but also because of iron overload after multiple transfusions, the chelation agents that are administered for iron removal, the nutritional deficiencies and the limited physical exercise. Vertebral fractures and long bone fractures are the major consequences of osteoporosis and the most significant causes of morbidity in these patients. Better understanding of the pathogenetic mechanisms that are responsible for these bone changes, will provide a more targeted therapy. At the moment, the early detection of osteoporosis and prompt initiation of treatment

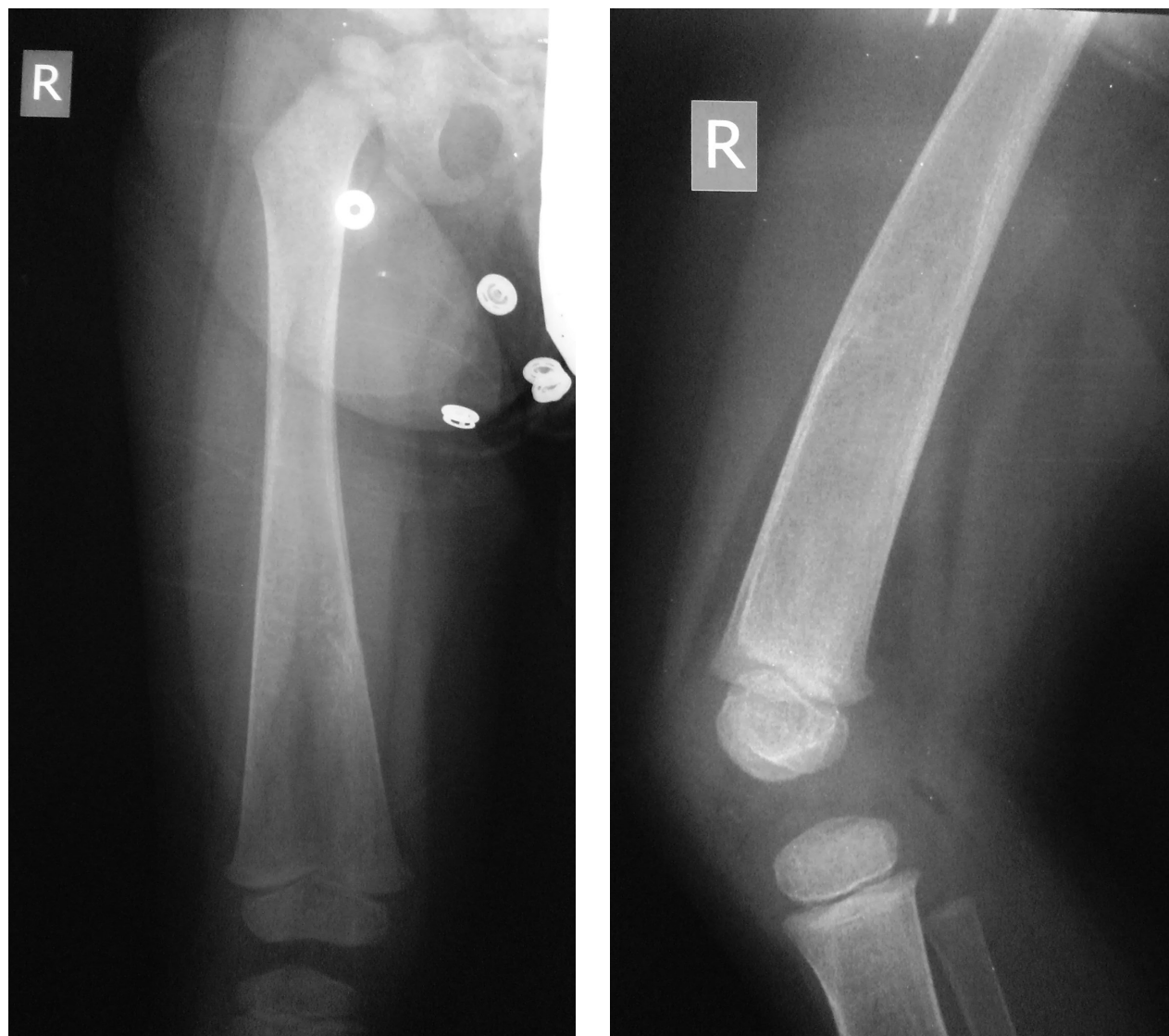


Figure 3: Three months after the injury, radiographs showed complete fracture healing, while radiological improvement in the bone quality was recorded and attributed to the preceding blood transfusions. a) anteroposterior view b) lateral view.

can reduce the frequency and the severity of the skeletal complications of the disease. The new generation chelation agents may succeed to overcome the limitations of deferoxamine. Nutritional interventions, combined with integration of these patients in sports, will contribute in further bone strength.

We should not forget the social parameters that may interfere with hereditary blood diseases, which should be managed with caution. Solomon's solution demands the cooperation with the hematologists and the social services in case of suspicion of illegal actions.

REFERENCES

1. Muncie Jr HL, Campbell JS: Alpha and β -thalassemia. *American Family Physician* 2009; 80(4):339–344.
2. Di Matteo R, Liuzza F, Pezzillo F, Gerardino L, Maccauro G: Subtrochanteric femoral fracture in a 26 year old woman affected by β -thalassemia major due to minor trauma: analysis of bone modification causing the complication. *Clinica Terapeutica* 2007; 158(5):425–429.
3. Rund D, Rachmilewitz E: β -thalassemia. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353(11):1135–1146.
4. Cooley TB, Lee P: A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Transactions of the American Pediatric Society* 1925; 37:29–30.
5. Wonke B: Clinical management of beta-thalassemia major. *Semin Hematol* 2001; 38:350–359.
6. De Baun MR, Vichinsky E: Hemoglobinopathies, in Robert M. Kliegman, Richard E. Behrman, Hal B. Jenson, and Bonita F. Stanton's (editors): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th edition, 2007; pp 2025–2038, Elsevier Inc.
7. Mahachoklertwattana P, Sirikulchayanonta V et al: Bone

- histomorphometry in children and adolescents with β -thalassemia disease: iron-associated focal osteomalacia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88:3966–3972.
8. Carmina E, Di Fede G et al: Hypogonadism and hormone replacement therapy on bone mass of adult women with thalassemia major. *Calcified Tissue International* 2004; 74:68–71.
 9. Voskaridou E, Terpos E: New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with β -thalassaemia. *British Journal of Haematology* 2004; 127:127–139.
 10. Haidar R, Musallam KM, Taher AT: Bone disease and skeletal complications in patients with β -thalassemia major. *Bone* 2011; 48:425–432.
 11. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P et al: Survival and complications in thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005; 1054:40–47.
 12. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P et al: Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89:1187–1193.
 13. Fung EB, Harmatz PR, Lee PDK et al: Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease: *British Journal of Haematology* 2006; 135:574–582.
 14. Di Matteo R, Liuzza F, Manicone PF et al: Bone and maxillofacial abnormalities in thalassemia: a review of the literature. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 2008; 22:211–216.
 15. Currarino G, Erlandson ME: Premature fusion of epiphyses in Cooley's anemia. *Radiology* 1964; 83:656–664.
 16. Grinberg LN, Rachmilewitz EA, Kitrossky N, Chevion M: Hydroxyl radical generation in β -thalassemic red blood cells. *Free Radical Biology and Medicine* 1995; 18:611–615.
 17. Onur Ö, Sivri A, Gümrük F, Altay C: β -thalassaemia: a report of 20 children. *Clinical Rheumatology* 1999; 18:42–44.
 18. Wonke B: Bone disease in β -thalassaemia major. *British Journal of Haematology* 1998; 103:897–901.
 19. Haidar R, Mhaidli H, Musallam K, Taher AT: The spine in β -thalassemia syndromes. *Spine* 2012; 37:334–339.
 20. Desigan S, Hall-Craggs MA, Ho CP, Eliahoo J, Porter JB: Degenerative disc disease as a cause of back pain in the thalassaemic population: a case-control study using MRI and plain radiographs. *Skeletal Radiology* 2006; 35:95–102.
 21. Korovessis P, Papanastasiou D, Tiniakou M, Beratis NG: Incidence of scoliosis in β -thalassemia and follow-up evaluation. *Spine* 1996; 21:1798–1801.
 22. Haidar R, Mhaidli H, Taher AT: Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. *European Spine Journal* 2010; 19:871–878.

Treatment of segmental tibial fractures using Ilizarov circular frame

IOANNIS D. SKAGIAS MD, THEODOROS B GRIVAS MD PHD

Department of Orthopaedics and Traumatology "Tzaneio" General Hospital of Piraeus

ABSTRACT

Aim: The segmental tibial fractures are high energy injuries which are often accompanied by severe damage of their soft tissue envelope. The aim of this report is to determine the indication of Ilizarov External Fixator (IEF), as the proper treatment strategy for these injuries and to discuss the application of possible IEF construct variations.

Material and methods: Ten patients were assessed (6 men - 4 women), mean age 46 years. The included fractures were AO type 4.2-C2.1, 4.2-C2.2 and 4.2-C2.3. Five fractures were open, Gustilo-Anderson type I and II, one was accompanied by an ipsilateral malleolar fracture and one was accompanied by an ipsilateral femoral fracture. The applied IEF construct comprised of either five single rings or two (one proximal and one distal) twin rings and one middle single ring with additional half pins if the middle tibial segment was long.

Results: The mean hospitalisation time was 8 days. The mean time to union was 26 weeks for the proximal fracture and 27 weeks for the distal one. Complete union was achieved in all cases without need of reoperation in any case.

Conclusion: The IEF seems to be a highly effective strategy for the treatment of this type of fractures, with numerous advantages, that is control of the joint alignment, respect of soft tissues due to less invasive technique and early adjacent joint mobilization. It is important to highlight the effectiveness of this method compared for example to intramedullary nailing which has two major problems that is the possible non-union of the distal fracture and/or necrosis of the middle segment. It is useful to note the

sufficient wound access and the easier skin loss coverage, if required, using the two twin ring construct. The method shows no major complications apart from the common problem of pin site infection which is easily managed with wound dressing, antibiotics or relocation of the pins in the majority of cases.

INTRODUCTION

As bipolar, are described the diaphyseal fractures of the tibia which show two clearly separate fracture lines and an intermediate free bone fragment. These fractures are classified by the AO in 3 types according to the comminution of bone fragments (Fig.1).¹ Although the fractures of the tibia are the commonest long bone fractures, (26/100.000 population per year), the bipolar represent only 4-6% of them. The frequency is threefold higher in men, while the average age of male patients is significantly lower than that of women (37 years for men - 54 years for women) (Fig. 2).²

This epidemiological distribution is easily explained due to the most common mechanism causing those fractures that is traffic accidents with motorcycles.

These fractures are high energy injuries and thus often are accompanied by extensive injuries of the skin and soft tissues around the fracture site. Similarly there are also other concomitant injuries (other fractures, head injuries, chest or abdominal trauma). Bipolar tibial fractures are treated primarily surgically using a variety of methods, namely using plates or intramedullary nails or by applying an external fixation frame (unilateral or cyclic).

The indications for the application of an Ilizarov circular frame are fractures with great comminution and/or bone loss or extensive soft tissues/skin injuries over the fracture site. Similarly when these injuries are delayed addressed (more than 3 weeks).^{3,4}

Correspondence to:
Department of Orthopaedics and Traumatology "Tzaneio" General
Hospital of Piraeus, Tzani and Afendouli 1, Piraeus 18536, Greece,
email: tgr69@otenet.gr, yskagias@hotmail.com

Figure 1: Classification of bipolar tibia fractures by AO¹

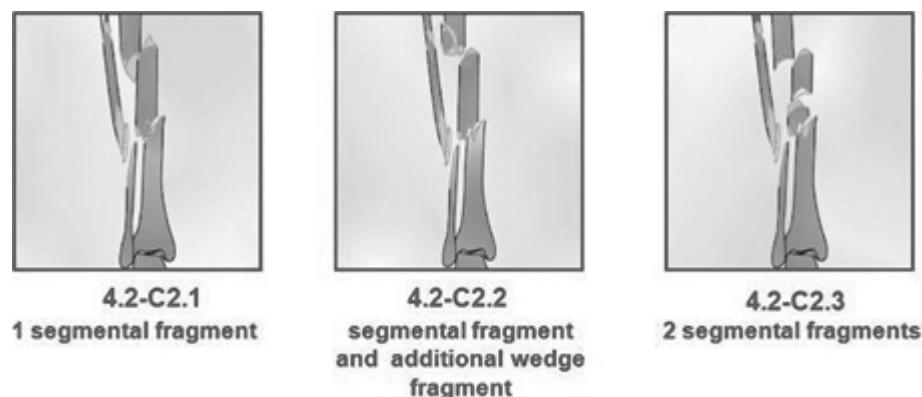
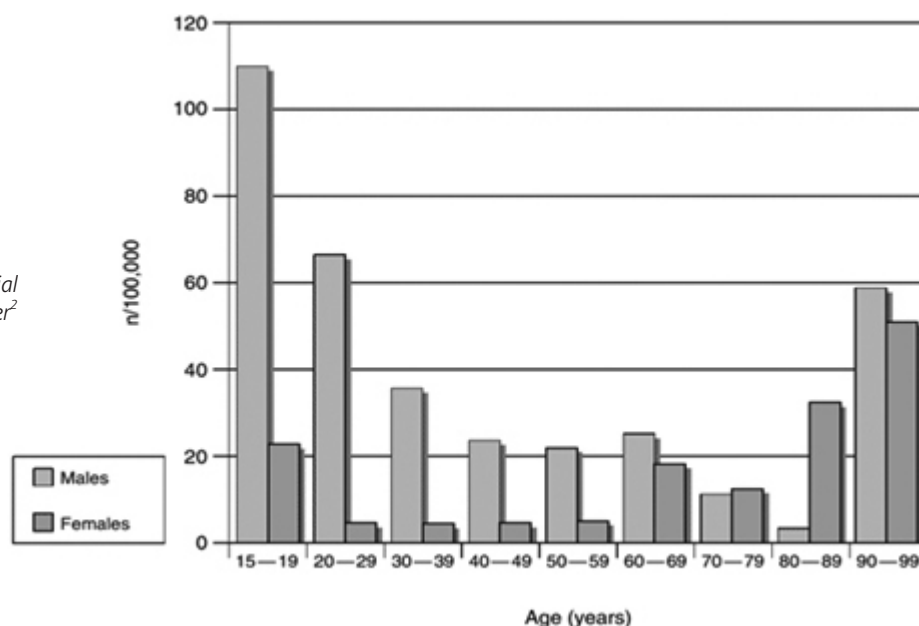


Figure 2: Frequency of tibial fractures by age and gender²



METHOD AND MATERIAL

Ten fractures (5 closed and 5 open type I and II by Gustilo-Anderson) in 6 men and 4 women with an average age of 46 years are included in this study. One fracture was accompanied by an ipsilateral malleolar fracture and one by ipsilateral femoral shaft fracture. Three fractures were type 4.2-C2.1, 5 fractures type 4.2-C2.2 fractures and 2 type 4.2-C2.3 according to AO.

Two construct types/models of circular frames were used. The first construct type involved the use of five rings, two pairs of the two rings in the central and distal end of the tibia, respectively, and a ring in the intermediate free bone fragment (Fig. 3).⁵

The second construct type included the use of two twin-ring in the central and distal end of the tibia, respectively, and a ring in the intermediate free bone fragment (Fig. 4).⁶

In both construct types the fractures stabilization was achieved using fine-wires alone or in combination with half-pins. The placement of fine-wires and half-pins and the fracture reduction was controlled and assessed using

fluoroscopy and the mean operative time was 70 minutes.

As healing time, was defined the time period from surgery to removal of the IEF device and the commencement of full weight bearing gait. The days of hospitalization, the healing time, the major and minor complications were recorded. The healing and functional outcome was evaluated using the ASAMI scale.

RESULTS

Postoperative period

Postoperatively a second generation cephalosporin was administered for 24 to 48 hours for closed fractures, while a combination of cephalosporin and amino glycoside for 96 hours for the open fracture. All patients were treated with low molecular weight heparin for 5 weeks postoperatively and all patients followed the same postoperative protocol for physiotherapy (early mobilization of the knee and ankle joint and immediate postoperative ambulation and weight bearing).

The average length of hospital stay was 8 days. The aver-

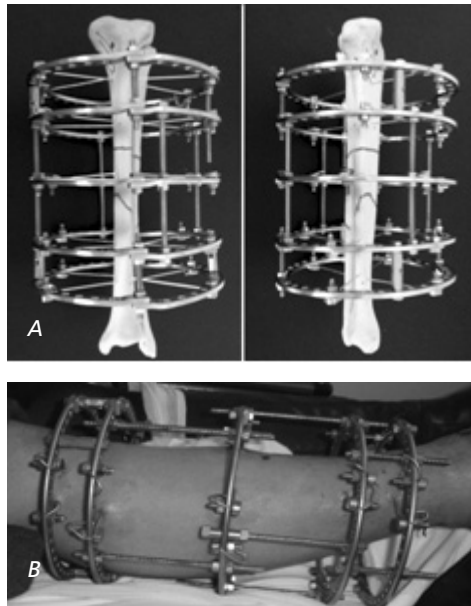


Figure 3: The device type with five separate rings.
(a) The device applied on a sawbone
(b) Clinical presentation

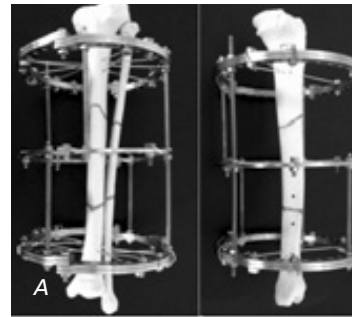


Figure 4: The device type with two twins and a separate ring.
(a) The device applied on a sawbone
(b) Clinical presentation



Table 1

Patient	Age	Gender	Type of fracture	Time to union for the proximal fracture (weeks)	Time to union for the distal fracture (weeks)	Side	Accident type	Soft tissue injury	Accompanied fractures
1	56	male	4.2 – C2.2	24	26	left	car accident	closed fracture	malleolar fracture
2	38	female	4.2 – C2.1	21	22	right	car accident	open fracture type II	
3	47	female	4.2 – C2.1	26	28	left	entrapment	open fracture type I	
4	45	male	4.2 – C2.3	29	30	right	car accident	closed fracture with skin injury, multiple blisters & limited skin necrosis	
5	39	male	4.2 – C2.2	23	25	left	car accident	open fracture type I with limited skin necrosis	multiple sclerosis & fracture of the left ulnar stieloid process
6	79	male	4.2 – C2.2	27	28	right	entrapment	closed fracture with skin injury, multiple blisters & limited skin necrosis	
7	53	male	4.2 – C2.2	27	27	right	car accident	open fracture type I	
8	49	female	4.2 – C2.2	25	26	left	car accident	closed fracture	
9	25	male	4.2 – C2.3	26	25	left	car accident	open fracture type II	multiple fractures
10	38	female	4.2 – C2.1	29	29	right	car accident	closed fracture with limited skin necrosis	

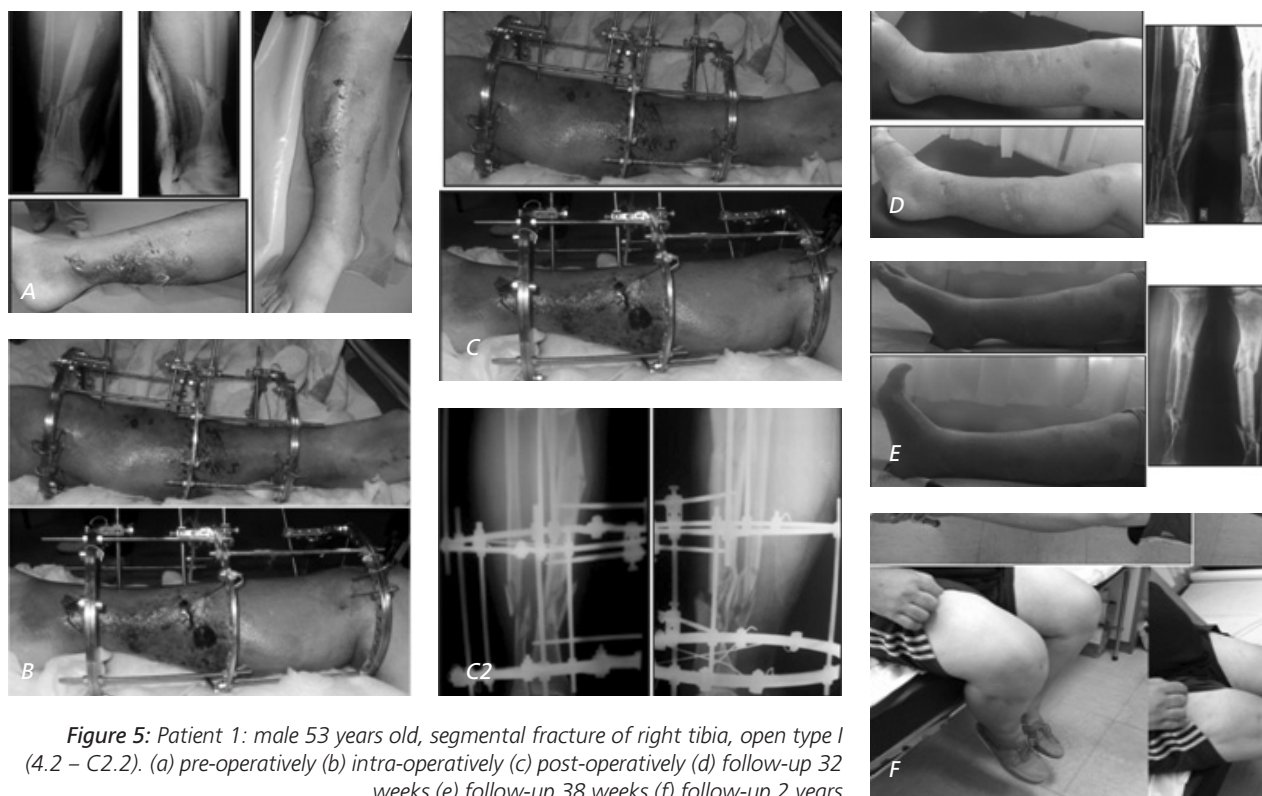


Figure 5: Patient 1: male 53 years old, segmental fracture of right tibia, open type I (4.2 – C2.2). (a) pre-operatively (b) intra-operatively (c) post-operatively (d) follow-up 32 weeks (e) follow-up 38 weeks (f) follow-up 2 years

age time to union was 26 weeks for the proximal fracture and 27 weeks for the distal. Sound fracture healing was achieved in all patients and no reoperation was needed in any patient.

Complications

Major complications (neurological, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, compartment syndrome) were not presented in any case. The more frequent *minor complications* of IEF are infection in insertion point of fine-wires, stiff knee or ankle joint, depressive syndrome, delayed union, nonunion, septic nonunion disorder axis, shortening >1.5cm. In this series there was only infection in insertion point of two fine-wires, which was treated conservatively by frequent dressing and administration of antibiotics and obviating there was no need for its removal.

DISCUSSION

Treatment of the bipolar tibial fractures is very challenging due to two main reasons. The first reason is because these fractures are the result of high-energy injuries accompanied usually by extensive lesions of the skin and soft tissues over the fracture site. The second one is due to the large disturbance in the blood supply of the intermediate bone fragments often resulting in its necrosis.^{7,8} In the few published studies using conservative treatment for these fractures or using plates poor results of these methods are reported and are not recommended by the authors,

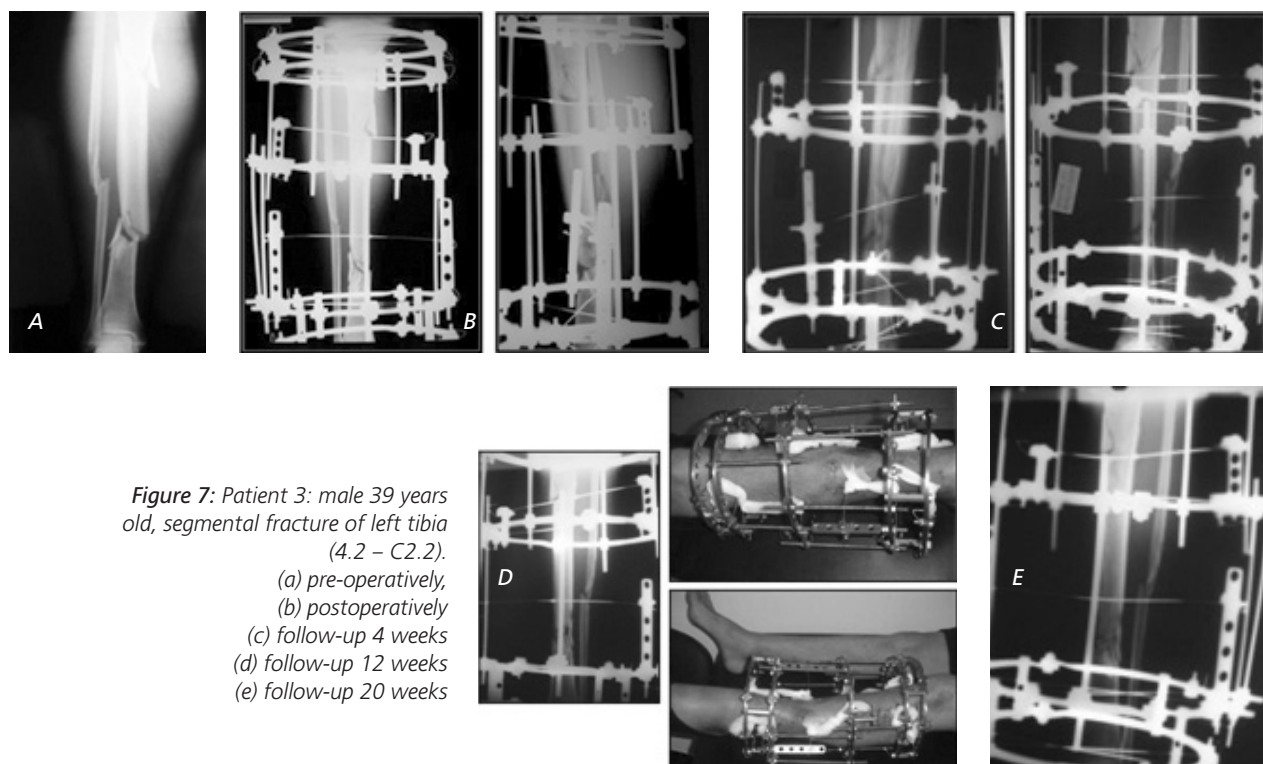
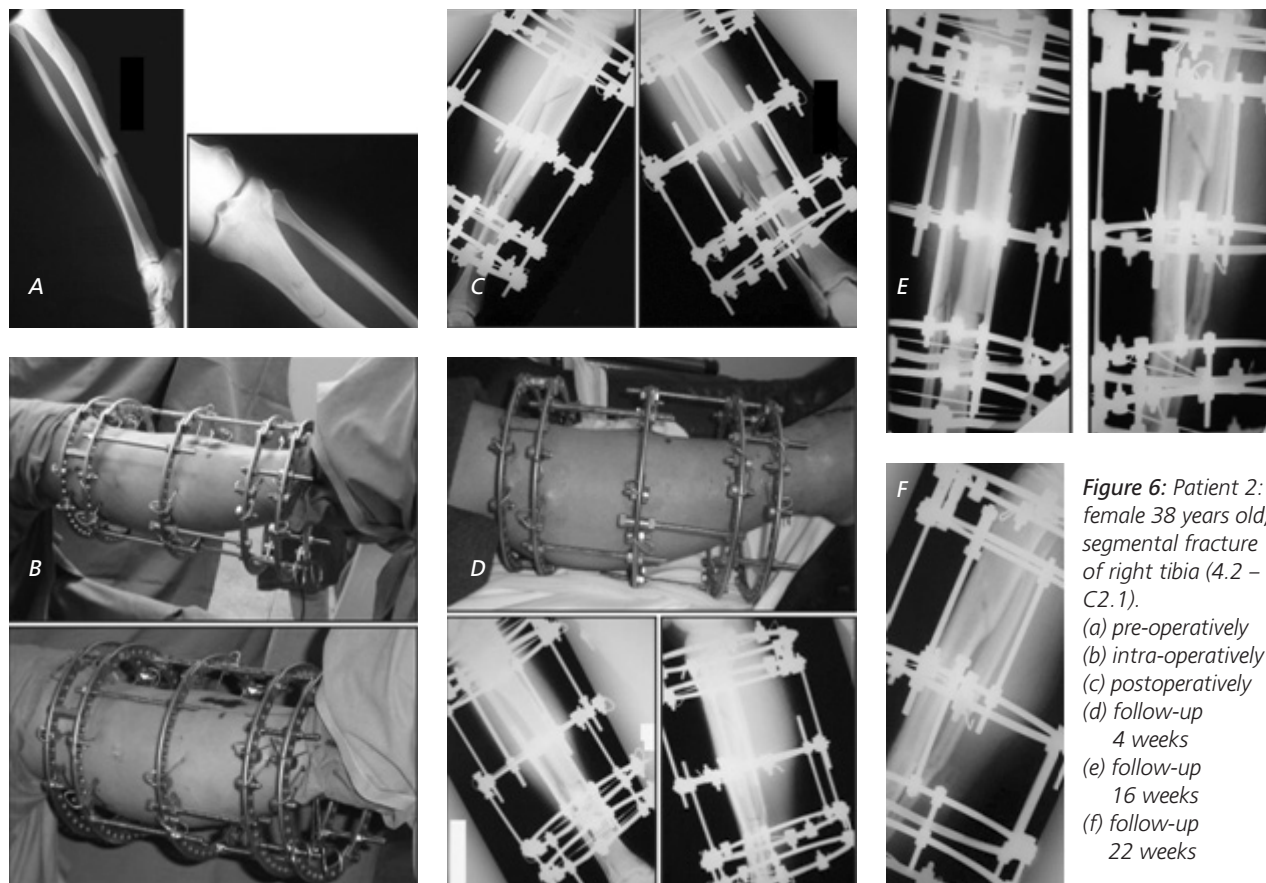
while there are some positive results presented in studies involving the use of locked intramedullary nails.^{9,10,11} Nevertheless, it is clear that the use of a reamed intramedullary nail dramatically compromises the already disturbed blood supply of the intermediate bone fragment.

The use of Ilizarov circular frames presents multiple advantages in treating these fractures. It is assembled during surgery (modular system) that allows closed reduction of all three types of bipolar tibial fractures, while the use of olive-wires enables the reduction of even small bone fragments.

It is a slightly flexible system allowing axial micromotion in the fracture site and as a result promotes the union. It also allows the application of compression – distraction cycles therefore enabling the treatment of delayed unions which very often occur predominantly in the distal fracture. The leg immediately postoperatively can bear weight with concurrent full mobilization of the adjacent joints, thus reducing the risk of complications such as deep vein thrombosis and knee and ankle stiffness.

Finally the correction of any postoperative bone axis malalignment and the removal of the device can be done in the outpatient department without requiring any reoperation and general anesthesia.¹²

Although there are the two above described types of the IEF, in severe injuries it is preferred to use the twin-ring type. Its use offers both clear biomechanical advantage



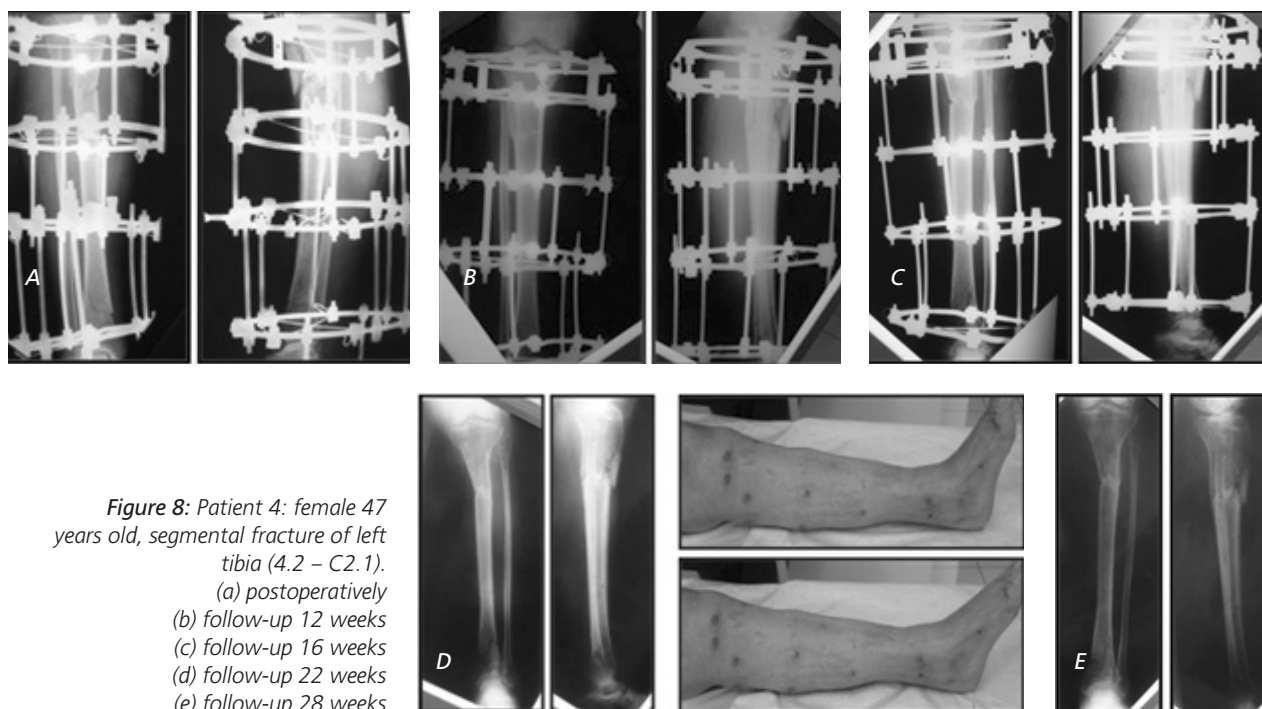


Figure 8: Patient 4: female 47 years old, segmental fracture of left tibia (4.2 – C2.1).
 (a) postoperatively
 (b) follow-up 12 weeks
 (c) follow-up 16 weeks
 (d) follow-up 22 weeks
 (e) follow-up 28 weeks

over the single and sufficient room facilitating the plastic surgery treatment of any skin lesions/deficits. During the time period of this study, the system has evolved and now it is used the system of twin rings with half-pins.⁶ (Fig. 5c and 9a and 9b, c)

In conclusion, it seems that the use of the circular Ilizarov frames is a particularly effective method to treat bipolar tibial fractures, outnumbering of intramedullary nailing in the treatment of the two major problems, namely the necrosis in the intermediate free bone fragments and

Table 2. Evaluation of the outcomes using the ASAMI scale

Bone results		
Excellent	union, no infection, deformity $<7^\circ$, limb-length discrepancy $<2.5\text{cm}$	5
Good	union + any two of the following: absence of infection, $<7^\circ$ deformity and limb-length inequality of $<2.5\text{cm}$	5
Fair	union + only one of the following: absence of infection, deformity $<7^\circ$ and limb-length inequality $<2.5\text{cm}$	–
Poor	nonunion / re-fracture / union + infection + deformity $>7^\circ$ + limb-length inequality $>2.5\text{cm}$	–
Functional results		
Excellent	active, no limp, minimum stiffness (loss of $<15^\circ$ knee extension / $<15^\circ$ dorsiflexion of ankle), no reflex sympathetic dystrophy (RSD), insignificant pain	4
Good	active, with one or two of the following: limp, stiffness, RSD, significant pain	6
Fair	active, with three or all of the following: limp, stiffness, RSD, significant pain	–
Poor	inactive (unemployment or inability to return to daily activities because of injury)	–
Failures	amputation	–

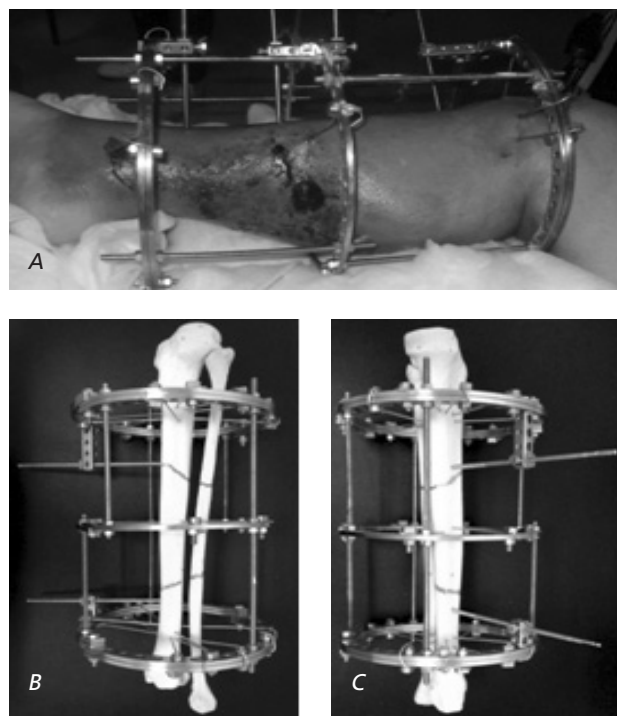


Figure 9a, b, c:
 (a) the twin rings with half-pins system on a patient,
 (b, c) the sawbone model of twin rings with half-pins IEF system

the precarious distal fracture healing process.¹³ Finally, it obviates the development of anterior knee pain, a common complication of the intramedullary nail of the tibia.

Authors' contribution

IDS searched the literature and helped in drafting the article. TBG treated surgically all the presented patients, and contributed in drafting the text of the article and literature search. The twin ring construct is a TBG development. Both were prepared the sawbone IEF models for photography and presentation in this report.

Competing interests

The authors do not have any competing interest to disclose.

LITERATURE

1. Muller ME, Nazarians S, Koch P et al (1990): The comprehensive classification of fractures of long bones, Berlin: Springer-Verlang
2. Court-Brown CM, Mc Birnie J (1995): The epidemiology of tibial fractures, *J Bone Joint Surg*, 77B: 417-421
3. Catagni MA, Malzev V, Kirienko A (1994): Advances in Ilizarov apparatus assembly, Italy
4. Catagni M.A., 1998, Treatment of fractures, non-unions, and bone loss of the tibia with the Ilizarov method, Italy
5. Solomin LN (2008): The basic principles of external fixation using the Ilizarov device, Italia, Springer-Verlang
6. Grivas TB, Magnissalis EA (2011): The use of twin-ring Ilizarov external fixator constructs: application and biomechanical proof-of principle with possible clinical indications, *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 6:41
7. Rommens P, Coosemans W, Broos P (1989): The difficult healing of segmental fractures of the tibial shaft, *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 108: 238-242
8. Bonneville P, Cariven P, Bonneville N, Mansat P, Martinel V, Verhaeghe L, Mansat M., 2003, Segmental tibia fractures: a critical retrospective analysis of 49 cases, *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.*, 89(5):423-432.
9. Sarmiento A, Latta L, 2008, Functional treatment of closed segmental fractures of the tibia, *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.*, 75(5):325-331.
10. Reynders P (2009): Open acute segmental tibial fracture fixation using the Less Invasive Stabilisation System (LISS): study of 23 consecutive cases, *Injury*, 40(4):449-454
11. Melis GC, Sotgiu, Lepori M, Guido P, 1981, Intramedullary nailing in segmental tibial fractures, *J Bone Joint Surg Am.*, 63(8):1310-1318
12. Βασιλειάδης Η, Κασσίρης Α, Γρίβας ΘΒ (2009): Αντιμετώπιση των καταγμάτων της διάφυσης της κνήμης με εξωτερική οστεοσύνθεση Ilizarov ως τελική θεραπεία, *Επιστημονικά Χρονικά*, 4: 181-188
13. Oztürkmen Y, Karamehmetoglu M, Karadeniz H, Azboy I, Caniklioglu M (2009): Acute treatment of segmental tibial fractures with the Ilizarov method, *Injury*, 40(3):321-326

Skeletal effects of Neurofibromatosis

KECHAGIAS VASILEIOS¹, PAPAIOANNOU NIKOS²

¹Resident in Orthopaedics in the department of Orthopaedics and Traumatology of «Tzaneio» General Hospital of Piraeus

²Laboratory for the research of the musculoskeletal system, KAT Hospital

ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1 (NF-1) is a multisystemic disease and the only type of neurofibromatosis with skeletal effects. Initially in this study, data are reported on molecular genetics, pathogenesis and diagnostic criteria of NF-1. Subsequently, there is a detailed description of the skeletal effects of NF-1, which may be located on the axial skeleton, on the appendicular skeleton, on the skull or be generalised. Finally, new treatments for NF-1 are reviewed.

Keywords: neurofibromatosis type 1 (NF-1), skeletal effects

INTRODUCTION

Neurofibromatosis is the most common type of neurocutaneous syndromes, which are mainly congenital disorders, with a significant number of sporadic cases and characterized by malformations of the skin and the central and peripheral nervous system.¹ Neurofibromatosis encompasses a wide range of syndromes; neurofibromatosis type 1 (NF-1), neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis. The only type of neurofibromatosis with skeletal effects is NF-1.^{2,3,4}

NF-1 is also known as von Recklinghausen disease, from Friedrich Daniel von Recklinghausen, who first described the neurofibromas, the characteristic lesions of this disease in 1882.⁵

MOLECULAR GENETICS AND PATHOGENESIS OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1

NF-1 or multiple neurofibromatosis is one of the most common human single-gene disorders, affecting at least

one million people worldwide. NF-1 is an autosomal dominant genetic disorder with an incidence of one in 3,000 persons without prejudice to race or nation. However, 50% of cases arise *de novo* from spontaneous mutations.⁶ NF-1 is the most common type of neurofibromatosis with almost 85% of the cases.

The disease of NF-1 is the result of mutations of the *NF1* gene. The *NF1* gene is located on chromosome seventeen at q11.2. Its protein product is neurofibromin, one protein of 2.818 amino acids and molecular mass of 280 kDa.⁷ Neurofibromin is expressed in almost all tissues and especially in brain, spinal cord and peripheral nervous system.⁶ Neurofibromin plays an important role in the normal skeletal development and growth. Neurofibromin inactivation affects the normal function of osteoblasts, osteoclasts, skeletal muscle cells and vascular endothelial cells.^{8,9,10}

The *NF1* gene produces neurofibromin, which enhances the conversion of the active Ras-GTP to inactive Ras-GDP. NF-1 reduction or complete loss of neurofibromin leads to high levels (fifteen-fold) of the active Ras-GTP, which consequently activates excessively MAPK and mTOR signaling pathways. This leads to increased proliferation of cells, their prolonged survival and finally, the increased probability for tumor formation.¹¹

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 AND CLINICAL MANIFESTATIONS

The criteria for diagnosis of NF-1 developed from a National Institutes of Health Consensus Conference in 1987. They are met in an individual, who has two or more of the following features:

- 1) more than six café au lait spots, at least fifteen mm in greatest diameter in adults and 5mm in children
- 2) two or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma

- 3) freckling in the axillae or inguinal region
- 4) two or more Lisch nodules (iris hamartomas)
- 5) optic glioma
- 6) a distinctive bone lesion, such as sphenoid dysplasia or thinning of the cortex of a long bone, with or without pseudoarthrosis
- 7) a first-degree relative with NF-1 by the above criteria.¹²

NF-1 encompasses a spectrum of multisystemic disorders and may present a wide range of clinical manifestations, including abnormalities of the skin, eyes, nervous tissue, cardiovascular system, endocrine system and bones.

This study is focused on the skeletal manifestations of NF-1, which may be located on the axial skeleton, on the appendicular skeleton, on the skull or be generalised.

SKELETAL EFFECTS OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1

Effects on the axial skeleton

Spinal deformities

Spinal deformities have been reported in approximately 10-30% of patients with NF-1.¹³ Osteoporosis, intraspinal and paraspinal neurofibromas that erode and infiltrate bone and endocrine disturbances are some of the causes that contribute to the development of spinal deformities. Several dysplastic changes have been identified.^{4,14-17}

- **Vertebral scalloping** or marginal erosion can be assessed radiographically when the depth of erosion is more than three mm in the thoracic spine and more than four mm in the lumbar spine.⁴ Posterior vertebral scalloping is most common in NF-1 and is closely associated with the presence of intraspinal pathology. 63% of these cases are closely located to either dural ectasia or intraspinal neurofibroma.
- **Rib penciling** is diagnosed when a rib is smaller in diameter than the midportion of the second rib. This is the most prevalent dystrophic osseous change.¹⁶ These ribs are susceptible to dislocation and they have been reported to enter the spinal canal and cause mild back pain even and paralysis.^{4,18} Indeed, the dislocation of these pencilled ribs cannot be diagnosed by the usually preferred MRI, because of the young age of the patients but CT is more reliable.
- **Dumbbell lesion**, is caused by the presence of neurofibromas within the spinal canal. Its name derives from the dumbbell-like shape of neurofibroma, as it expands outward through the neural foramina. These neurofibromas may cause compression injuries of the nerve roots. The dumbbell lesion is seen commonly in the dystrophic spine.⁴
- **Dural ectasia** is circumferential dilation of the dural sac. This has been reported in 70-80% of patients with NF-1.¹⁹ Dural ectasia is thought to erode surrounding osseous structures and it is commonplace in the dystrophic spine. The thinning of bony structures can result in significant instability, deformity and dislocation of the spine.²⁰ However, because of concomitant thecal sac enlargement, nerves are protected and remain intact

even in severe deformities.

- Additional dysplastic changes are: **spindling of the transverse process, enlargement of the intervertebral foramina, widened interpediculate distance and dysplastic pedicles.**

Scoliosis

The most common orthopaedic manifestation of NF-1 is scoliosis. This affects 10-60% of patients with NF-1 and 2% of children with scoliosis have NF-1.^{4,15,21,22} Scoliosis is a sideways curve of the spine, accompanied by shifting the vertebrae and the ribs. Scoliosis is divided into two categories: non-dystrophic and dystrophic. The dystrophic is less common but more severe disease than the nondystrophic.

• Nondystrophic scoliosis

This resembles idiopathic adolescent scoliosis in the NF-1-unaffected population and has a similar clinical appearance. Nondystrophic scoliosis is not accompanied by dystrophic changes of the vertebrae and occurs in children with less angulation and rotation of the spine.¹⁵ The nondystrophic scoliosis in patients with NF-1 has an early onset and poorer treatment prognosis than does adolescent idiopathic scoliosis. The nondystrophic curvatures require careful observation because of the tendency for modulation over time.

Nondystrophic curvatures of less than twenty degrees should be observed, those measuring twenty to forty degrees should be braced and those over forty degrees should be fused. Posterior fusion can be successful in treating less severe nondysplastic curves, but anteroposterior spinal fusion is indicated for curves over ninety degrees.^{23,24}

• Dystrophic scoliosis

This type of scoliosis is associated with dystrophic changes of the vertebrae as described above. It is characterized by rapid evolution and often leads to severe deformation despite its treatment. The dystrophic curves include four to six vertebrae and are characterized by short segments, sharp angulation and severe extreme rotation. These abnormalities may lead to instability, subluxation or dislocation. The dysplastic scoliosis tends to progress into severe deformity.^{4,16,25}

Dystrophic curves are not cured by bracing. Curves less than twenty degrees may be observed every six months. The anteroposterior fusion is recommended for curves more than forty degrees and kyphosis greater than fifty degrees.^{4,15,26} Nowadays the use of pedicle screws, sublaminar wires, multiple hooks and autografts has significantly reduced the incidence of nonunion.²⁷

Kyphoscoliosis

Kyphoscoliosis is associated with severe and acute progression of dystrophic scoliosis and is found in cases with scoliosis accompanied by kyphosis greater than fifty degrees. Kyphosis may be even 180 degrees, causing respiratory failure and functional vital capacity just 36% of normal. Kyphoscoliosis may be complicated by draping or

compression of the spinal cord, left untreated, can lead to neurological compromise damage and even paraplegia. Its treatment is the anteroposterior spinal fusion.^{28,29}

Lordoscoliosis

Thoracic lordoscoliosis is defined as a reversal of the normal thoracic kyphosis beyond a straight spine to a negative reading, as shown in a lateral radiograph. This occurs frequently in patients with dystrophic curves.^{15,30}

Spondylolisthesis

Spondylolisthesis is a rare find and most often associated with pathological dislocation at the lumbosacral region. This is due to elongation and erosion of the pedicles or pars by lumbosacral foraminal neurofibromas or dural ectasia. It is important to evaluate the whole spine, including the sacrum.^{31,32}

The symptoms vary from a mild back pain to neurological disturbances in the lower limbs. The coexistence of dural ectasia enables a wider space for the spinal cord, resulting to no symptoms even in high-grade spondylolisthesis or dislocations. For this reason it is recommended to evaluate the spine of NF-1 patients by CT or MRI even in the absence of neurological signs.

Abnormalities of the cervical spine

Abnormalities of the cervical spine are common in patients with NF-1, though not often mentioned in the literature. These abnormalities are separated into two groups. The first group includes abnormalities of the bone structure, such as the enlarged intervertebral foramina, the malformation and the scalloping of the vertebrae. The second group includes abnormal alignment of the vertebrae, such as the loss of the cervical lordosis, the kyphosis, the atlanto-occipital, the atlantoaxial and the subaxial subluxation.³³

Attention should be paid to cervical spine of all NF-1 patients, because some of them will require endotracheal anesthesia. It is recommended all patients with NF-1 to do X-rays of the cervical spine before general anesthesia.

Patients with these lesions may be asymptomatic or have neck pain or neurological symptoms. The neurological symptoms may be quadriplegia or hemiplegia.

Surgical treatment is indicated in the progressive myelopathy, in subluxation and when the spinal cord or the nerve roots are compressed.³⁴

Deformities of the chest wall

The deformities of the chest wall are also a category of skeletal effects in patients with NF-1. These may be costal arch alterations, pectus excavatum and posterior mediastinal masses (neurofibromas or meningoceles).³⁵

Effects on the appendicular skeleton

Congenital tibial dysplasia

Although only 5% of patients with NF-1 are diagnosed with congenital tibial dysplasia, 50-80% of all patients

with congenital tibial dysplasia have NF-1. Congenital tibial dysplasia is described as anterolateral bowing of the tibia, which typically occurs in the first year of life and occasionally at birth, despite the definition of a congenital disease. This deformity may be the first manifestation in the patients with NF-1 before other common NF-1 diagnostic criteria. The dysplastic lesions of tibia include cortical thickening and narrowed medullary canal. Congenital tibial dysplasia may be combined with automatic pathological fractures followed by pseudoarthrosis, a common complication in patients with NF-1. Fractures associated with congenital tibial dysplasia and NF-1 are rarely healed spontaneously and they are associated with progressive angulation, inadequate length of the tibia and ankle instability.^{4,36}

The initial treatment of congenital tibial dysplasia in children is a knee-ankle-foot orthosis, in order to prevent the fracture. For fracture or pseudarthrosis of tibia surgical treatment is recommended, such as intramedullary nailing in combination with bone graft, the excision of pseudarthrosis and bone reconstruction with free-vascularized fibular grafting, and type Ilizarov external fixator. Amputation may be the final solution. The most common complications of surgical treatment of congenital tibial dysplasia are valgus deformity, limb-length discrepancy, malalignment and refracture.³⁷⁻³⁹

Nowadays the use of bone morphogenetic proteins and bone grafts is tested. The use of lovastatin accelerates new bone formation increasing the expression of factor Runx2.⁴⁰

Dysplasia and pseudarthrosis of other bones

Tibia is the most common of the long bones, which developed dysplasia. There are also other bones, as the radius, ulna, humerus, fibula, femur, clavicle and pelvic with the same dysplasia.

Disorders of bone growth and tissue hypertrophy

A complication of NF-1 may be the overgrowth of some or all tissues in a region of the body, which can lead to a characteristically distorted appearance. So it can be noted unilateral segmental hypertrophy, subperiosteal bone growth, irregular bone elongation, macrodactyly, polydactyly, gigantism and elephantiasis.⁴¹ These deformities occur in the lower limbs, skull and neck. There is a higher incidence of neoplasia associated with segmental hypertrophy than other lesions. Rare disorders of bone growth are the absent patella and the complete or partial absence of limbs bones.

Protrusio acetabuli

Protrusio acetabuli occurs in 20% of patients with NF-1.⁴² There are two forms of protrusio acetabuli, a nondysplastic and a dysplastic type. The progressive dysplastic form is usually associated with contiguous soft-tissue neurofibromas and lumbar dural ectasia. The nondysplastic form has less of an association with regional soft-tissue abnormalities and almost no association with dural ectasia.

Dislocation of the hip

Another skeletal effect of NF-1 is the dislocation of the hip. According to various studies, it is generally due to mechanical action of intra-articular growth of neurofibromas or to neurological lesion of the lower limbs. This complication can occur in infants or in adults, after a fall or a minor injury or spontaneously.⁴³

Cystic osseous lesions of the knee

These are rare skeletal effects in patients with NF-1. They are often identified incidentally during radiographic knee examination. They are also occasionally seen in the absence of tumors or dysplasia of the long bones. These lesions rarely fracture and exhibit progressive deformity and biopsy generally shows nonossifying fibromas.⁴⁴

Effects on the skull

Sphenoid wing dysplasia

Sphenoid wing dysplasia affects 5-10% of patients with NF-1.^{45,46} Abnormalities of the sphenoid wings are often considered pathognomic and sphenoid dysplasia forms the one out of seven clinical criteria of NF-1. It is not clear whether this lesion is congenital or acquired. It is not known if this deformity is the result either of a secondary response of bone to adjacent soft tissue abnormality or of a bone cell autonomous defect.

This lesion as either congenital deformity or as secondary bone defect is not a primary target for therapeutic prevention. But these patients must do CT or MRI skull control in order to identify adjacent tumors, which may be treated.

Macrocephaly

Head circumference in patients with NF-1 tends to be large and macrocephaly (head circumference >two SD above the mean) occurs in 25% of patients. It is thought to be due to enlargement of the brain and not the skull growth.^{47,48}

Dental abnormalities

Impacted, displaced, missing or supernumerary tooth especially of lower jaw and symptoms as paresthesia, pain and bleeding are also included to dental abnormalities in patients with NF-1. Additionally early primary tooth eruption is mentioned, as well as increased dental caries and periapical cemental dysplasia only in women.⁴⁹⁻⁵¹

Jaw malformations and deformities of skull bones

It is mention worthy that in patients with NF-1, malformations of the upper and lower jaw plus abnormalities of teeth are observed. There are deformities of the alveolar ridge, differences in length of the coronoid and condylar process, enlargement of the mandibular foramen and overgrowth of jaws. They are also reported bone deformities of neurocranium and viscerocranium and asymmetry of the face.^{52,53}

Generalized skeletal effects

Short stature

It is accepted that the short stature is a common characteristic and affects 13 to 40% of patients with NF-1. Short stature in patients with NF-1 is usually proportional. Scoliosis, growth hormone deficiency and other disorders associated with NF-1 can contribute to short stature, but the cause is still unknown.^{47,48}

Metabolic bone disorders

NF-1 causes generalized metabolic bone disorders. Many studies have verified a generalized decrease in bone mineral density in patients with NF-1 including children. The lowest levels of bone mineral density were found in the lumbar spine. The pathogenesis of these disorders are not well understood, but possible causes may be low concentrations of 25-dihydroxy-vitamin D, elevated levels of parathyroid hormone and increased bone resorption.⁵⁴⁻⁵⁶

Malignant bone tumors

There is an increased incidence of malignant bone tumors in patients with NF-1. So they are reported cases of osteosarcoma, spindle cell sarcoma, Ewing's sarcoma and malignant fibrous histiocytoma.^{57,58}

Reduced muscular force

Recent studies have proved that muscle mass in different parts of the body and the maximum muscular forces of patients with NF-1 are reduced when compared with matched healthy persons.⁵⁹

TREATMENT

NF-1 cannot be cured. Current management of NF-1 associated disorders involves radiation, cytotoxic drugs and surgical excision. Modern therapies are inhibitors of the activation of Ras, MAPK and mTOR pathways, and drugs that block the interaction of tumor cells and cells of tumor microenvironment.⁶⁰⁻⁶³ It is suggested that local delivery of lovastatin may improve the mechanical properties of the callus after fracture and bone healing in NF-1 patients.⁶⁴ Modern surgical techniques for treating scoliosis and congenital tibial dysplasia have good results.

CONCLUSIONS

NF-1 is the only type of neurofibromatosis with skeletal effects. Skeletal abnormalities affect about 50% of patients with NF-1, 10% of whom will require some form of treatment. Skeletal manifestations may be located on the axial skeleton, on the appendicular skeleton, on the skull, or be generalised. Skeletal effects of NF-1 and especially scoliosis and congenital tibial dysplasia can cause great morbidity. The orthopaedist must be fully informed about the manifestations of this disease and able to recognize them on time. Also the orthopaedist must also be aware of the new surgical methods and medical drugs for treating

this disease. The referral of these patients to physicians in other specialties is also important, because NF-1 affects multiple organ systems.

REFERENCES

1. Cecil (2003). Νοσολογία: Αναπτυξιακές διαταραχές, σελ. 2795.
2. Tracey ADeL, Kaleb Y, Roge FW. Orthopaedic aspects of neurofibromatosis: update. *Current Opinion in Pediatrics* 2011; 23:46-52.
3. Ruggieri M. The different forms of neurofibromatosis. *Child's Nerv Syst* 1999; 15:295-308.
4. Feldman D, Jordan Ch, Fonseca L. Orthopaedic manifestations of Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Orthop Surg* 2010; 18:346-357.
5. Brosius S. A history of von Recklinghausen's NF1. *Journal of the History of the Neurosciences* 2010; 19:333-348.
6. Lee M, Stephenson D. Recent developments in neurofibromatosis type 1. *Current Opinion in Neurology* 2007; 20:135-141.
7. Marchuk DA, Saulino AM, Tavakkol R, Swaroop M, Wallace MR, Andersen LB, Mitchell AL, Gutmann DH, Boguski M, Collins FS. c DNA cloning of the type1 neurofibromatosis gene: complete sequence of the NF1 gene product. *Genomics* 1991; 11(4):931-40.
8. Kolanczyk M, Kossler N, Kuhnisch J, Liron L, Stricker S, Wilkening U, Manjubala I, Fratzi P, Sporle R, Herrmann B, Parada L, Kornak U, Mundlos S. Multiple roles for neurofibromin in skeletal development and growth. *Hum Mol Genet* 2007; 16(8):874-886.
9. Wu X, Estwick S, Chen S, Yu M, Ming W, Nebesio T, Li Y, Yuan J, Kapur R, Ingram D, Yoder M, Yang F. Neurofibromin plays a critical role in modulating osteoblast differentiation of mesenchymal stem/progenitor cells. *Human Molecular Genetics* 2006; 15(19):2837-2845.
10. Stevenson D, Yan J, He Y, Li H, Liu Y, Zhang Q, Jing Y, Guo Z, Zhang W, Yang D, Wu X, Hanson H, Li X, Staser K, Viskochil D, Carey J, Chen S, Miller L, Robertson K, Moyer L, Yu M, Schwarz E, Pasquali M, Yang F. Multiple increased osteoclast functions in individuals with nf1. *Am J Med Genet Part A* 2011; 155:1050-9.
11. Boyd K, Korf B, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:1-14.
12. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis* 1988; 1(3):172-8.
13. Eleftheriou F, Kolanczyk M, Schindeler A, Viskochil D, Hock J, Schorry E, Crawford A, Friedman J, Little D, Peltonen J, Carey J, Feldman D, Yu X, Armstrong L, Birch P, Kendler D, Mundlos S, Yang FC, Agiostratidoy G, Hunter K, Stevenson D. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type1: approaches to therapeutic options. *Am J Med Genet Part A* 20; 149A:2327-2338.
14. Crawford A, Schorry E. Neurofibromatosis in children: the role of the orthopaedist. *J Am Acad Orthop Surg* 1999; 7:217-230.
15. Crawford A, Schorry E. Neurofibromatosis update. *J Pediatr Orthop* 2006; 26:413-423.
16. Durrani AA, Crawford AH, Choudhry SN, Saifuddin A, Morley TR. Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type1. *Spine* 2000; 25:69-75.
17. Tsirikos A, Saifuddin A, Noordeen MH. Spinal deformity in neurofibromatosis type-1: diagnosis and treatment. *Eur Spine J* 2005; 14:427-439.
18. Ton J, Stein-Wexler R, Yen P, Gupta M. Rib head protrusion into the central canal in type 1 neurofibromatosis. *Pediatr Radiol* 201; 40:1902-1909.
19. Woon C. Dural ectasia: a manifestation of type 1 neurofibromatosis. *CMAJ* 2010; 182(13):1448.
20. Stone J, Bridwell K, Shackelford G, Abramson C. Dural ectasia associated with spontaneous dislocation of the upper part of the thoracic spine in neurofibromatosis. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1987; 69A(7):1079-1083.
21. Akbarnia BA, Gabriel KR, Beckman E, Chalk D. Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine* 1992; 17(8 Suppl):S244-8.
22. Crawford AH. Pitfalls of spinal deformities associated with neurofibromatosis in children. *Clin Orthop Relat Res* 1989; 245:29-42.
23. Li M, Fang X, Li Y, Ni J, Gu S, Zhu X. Successful use of posterior instrumented spinal fusion alone for scoliosis in 19 patients with neurofibromatosis type-1 followed up for at least 25 months. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009; 129(7):915-921.
24. Halmai V, Domain J, de Jonge T, Illes T. Surgical treatment of spinal deformities associated with neurofibromatosis type 1. Report of 12 cases. *J Neurosurg* 2002; 97(Suppl 3):310-316.
25. Funasaki H, Winter RB, Lonstein JB, Denis F. Pathophysiology of spinal deformities in neurofibromatosis. An analysis of seventy-one patients who had curves associated with dystrophic changes. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 75:692-700.
26. Singh K, Samartzis D, An HS. Neurofibromatosis type I with severe dystrophic kyphoscoliosis and its operative management via a simultaneous anterior-posterior approach: a case report and review of the literature. *Spine J* 2005; 5:461-466.
27. Koptan W, ElMiligui Y. Surgical correction of severe dystrophic neurofibromatosis scoliosis: an experience of 32 cases. *Eur Spine J* 2010; 19:1569-1575.
28. Winter RB, Lonstein JE, Anderson M. Neurofibromatosis hyperkyphosis: a review of 33 patients with kyphosis of 80 degrees or greater. *J Spinal Disord* 1988; 1(1):39-49.
29. Winter R. Severe neurofibromatosis kyphoscoliosis, posterior wedge osteotomy, halo traction, and anterior autograft strut fusion, with 28-year follow-up. *Spine* 2011; 36:E1774-1777.
30. Winter R. Thoracic lordoscoliosis in neurofibromatosis: treatment by a Harrington rod with sublaminar wiring. *J Bone Joint Surg* 1984; 66-A(7):1102-1106.
31. Toyoda K, Taguchi T, Kaneko K. High-grade L5 spondylolisthesis associated with dural ectasia in neurofibromatosis. *J Orthop Sci* 2005; 10:233-6.
32. Modi HN, Srinivasalu S, Suh SW, Yang JH. Grade 4 spondylolisthesis of the L5 vertebra associated with dural ectasia in neurofibromatosis. *Singapore Med J* 2009; 50(8):e287-e292.
33. Yong-Hing K, Kalamchi A, McEwen D. Cervical spine abnormalities in neurofibromatosis. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1979; 61-A(5):695-699.
34. Jumming M, Zhipeng W, Yang X, Xiao J. Surgical treatment of severe cervical dystrophic kyphosis due to nf1: a review of 8 cases. *J Neurosurg Spine* 2011; 14:93-98.

35. Muniz M, Souza A, Criado D, Filho J, Brandao R, Cardoso L, Bertollo E. Type 1 neurofibromatosis: radiological findings of the chest. *Radiol Bras* 2010; 43(3):167-170.
36. Stevenson DA, Birch PH, Friedman JM, Viskochil D, Balestrazzi P, Boni S, Buske A, Korf B, Nimura M, Pivnick E, Schorry E, Short P, Tenconi R, Tonsgard J, Carey J. Descriptive analysis of tibial pseudarthrosis in patients with neurofibromatosis 1. *Am J Genet* 1999; 84(5):413-419.
37. Ohnishi I, Sato W, Matsuyama J, Yajima H, Haga N, Kamagaya M, Minami A, Masato S, Yoshino S, Oki T, Nakamura K. Treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia: a multicenter study in Japan. *J Pediatr Orthop* 2005; 25:219-24.
38. Dobbs MB, Rich MM, Gordon JE, Szymanski DA, Schoenecker PL. Use of an intramedullary rod for treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia. A long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A:1186-97.
39. Choi IH, Cho TJ, Moon HJ. Ilizarov treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia: a multi targeted approach using the Ilizarov technique. *Clinics in Orthopedic Surgery* 2011; 3:1-8.
40. Kolanczyk M, Kuhnisch J, Kossler N, Osswald M, Srump S, Thurisch B, Kornak U, Mundlos S. Modelling neurofibromatosis type 1 tibial dysplasia and its treatment with lovastatin. *BMC Medicine* 2008; 6:21.
41. Sabbioni C, Rani N, Devescovi V. Neurofibromatosis with unilateral lower limb gigantism. *Musculoskelet Surg* 2010; 94:41-44.
42. Mandell G, Harcke T, Caro P, Einsl H. Protrusion acetabuli in neurofibromatosis: nondysplastic and dysplastic forms. *Neurosurgery* 1992; 30(4):552-556.
43. Haga N, Nakamura S, Taniguchi K, Iwaya T. Pathologic dislocation of the hip in von Recklinghausen's disease: a report of two cases. *J Pediatr Orthop* 1994; 14:674-6.
44. Schwartz A, Ramos R. Neurofibromatosis and multiple nonossifying fibromas. *AJR* 1980; 135:617-619.
45. Jacquemin C, Bosley TM, Liu D, Svedberg H, Buhaliqa A. Reassessment of sphenoid dysplasia associated with neurofibromatosis type 1. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:644-648.
46. Pinna A, Demontis S, Maltese G, Dore S, Carta F. Absence of the greater sphenoid wing in neurofibromatosis 1. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:1454.
47. Szudek J, Birch P, Friedman JM. Growth in North American white children with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2000; 37:933-938.
48. Clementi M, Milani S, Mammi I, Boni S, Monciotti C, Tenconi R. Neurofibromatosis type 1 growth charts. *Am J Med Gen* 1999; 87:317-323.
49. Lammert M, Friedrich R, Friedman J, Mautner VF, Tucker T. Early primary tooth eruption in neurofibromatosis 1 individuals. *Eur J Oral Sci* 2007; 115:425-426.
50. Tucker T, Birch P, Savoy DM, Friedman JM. Increased dental caries in people with neurofibromatosis 1. *Clin Genet* 2007; 72:524-527.
51. Visnapuu V, Peltoten S, Ellila T, Kerosuo E, Vaananen K, Happonen RP, Peltonen J. Periapical cemental dysplasia is common in women with nf1. *Eur J of Med Gen* 2007; 50:274-280.
52. Friedrich RE, Giese M, Schmelzle R, Mautner VF, Scheuer HA. Jaw malformations plus displacement and numerical aberrations of teeth in neurofibromatosis type 1: a descriptive analysis of 48 patients based on panoramic radiographs and oral findings. *J Craniomaxillofac Surg* 2003; 31:1-9.
53. D'Ambrosio JA, Langlais RP, Young RS. Jaw and skull changes in neurofibromatosis. *Oral Surg* 1988; 66: 391-396.
54. Stevenson DA, Moyer-Mileur LJ, Murray M, Slater H, Sheng X, Carey JC, Dube B, Viskochil DH. Bone mineral density in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 2007; 150:83-8.
55. Dulai S, Briody J, Schindeler A. Decreased bone mineral density in neurofibromatosis type 1: results from a pediatric cohort. *J Pediatr Orthop* 2007; 27:472-475.
56. Brunetti-Pierri N, Doty SB, Hicks J, Phan K, Mendoza-Londono R, Blazo M, Tran A, Carter S, Lewis RA, Plon SE, Phillips WA, O'Brian Smith E, Ellis KJ, Lee B. Generalized metabolic bone disease in neurofibromatosis type I. *Mol Genet Metab* 2008; 94:105-11.
57. Chowdry M, Hughes C, Grimer RJ, Sumathi V, Wilson S, Jeys L. Bone sarcomas arising in patients with neurofibromatosis type 1. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91-B:1223-6.
58. Papagelopoulos PJ, Mavrogenis AFS, Galanis EC, Chloros GD, Papaparaskeva KT. Malignant fibrous histiocytoma of bone associated with type 1 neurofibromatosis: a case report. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87-A:399-403.
59. Souza JF, Passos RL, Guedes AC, Rezende NA, Rodrigues LOC. Muscular force is reduced in neurofibromatosis type 1. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2009; 9:15-17.
60. Acosta MT, Kardel PG, Walsh KS, Rosenbaum KN, Gioia GA, Packer RJ. Lovastatin as treatment for neurocognitive deficits in neurofibromatosis type 1: phase I study. *Pediatr. Neurol.* 2011; 45:241-245.
61. Bhola P, Banerjee S, Mukherjee J, Balasubramaniam A, Arun V, Karim Z, Burrell K, Croul S, Gutmann D, Guha A. Preclinical in vivo evaluation of rapamycin in human malignant peripheral nerve sheath explant xenograft. *Int J Cancer* 2010; 126:563-571.
62. Gupta A, Cohen BH, Ruggieri P, Packer RJ, Phillips PC. Phase I study of thalidomide for the treatment of plexiform neurofibroma in neurofibromatosis 1. *Neurology* 2003; 60(1):130-2.
63. Vuksanovic D, Widemann B, Dombi E, Gillespie A, Woltes P, Toledo M, O'Neil B, Fox E, MacDonald T, Beck H, Packer R. Phase I trial of pirfenidone in children with neurofibromatosis 1 and plexiform neurofibromas. *Pediatr Neurol* 2007; 36:293-300.
64. Wang W, Nyman J, Moss H, Gutierrez G, Mundy G, Yang X, Eleftheriou F. Local low-dose lovastatin delivery improves the bone-healing caused by nf1 loss of function in osteoblasts. *J of Bone and Mineral Research* 2010; 25(7):1658-1667.

ΕΚΛΙΠΟΝΤΕΣ ΣΥΝΑΔΕΛΦΟΙ

Στη μνήμη ΓΙΩΡΓΟΥ ΒΛΑΤΗ

Χειμωνιάτικο μεσημέρι πριν 30 χρόνια. Νοσοκομείο Derby Royal Infirmary. Τρέχοντας προς τα ιατρεία στο κεντρικό διάδρομο του νοσοκομείου μια ευγενική συνεσταλμένη φιγούρα με σταματά και μου λέει “Είσαι ο Σουρμελής” και του λέω “εσύ είσαι ο Βλατής”.



Μ' αυτό τον τρόπο ξεκίνησε η φιλία με το Γιώργο. Ο Γιώργος ήταν ιδιαίτερη προσωπικότητα. Πράος, ήρεμος, φιλικός και με ευγενή αισθήματα προς όλους. Δεθήκαμε τα χρόνια της Μετεκπαίδευσης στην Αγγλία όπου ο Γιώργος υπηρέτησε σε γνωστά Ορθοπαιδικά κέντρα. Επέστρεψε στο Ασκληνείο της Βούλκας όπου διακρίθηκε στη χειρουργική των ο-

λικών αρθροπλαστικών του ισχίου και τη χειρουργική του άκρου ποδός που στην Αγγλία αποτέλεσε το θέμα της διδακτορικής του διατριβής. Δημιούργησε το πρώτο εξειδικευμένο ιατρείο άκρου ποδός στο Ασκληνείο της Βούλκας και παράλληλα ήταν η ψυχή του τμήματος άκρου ποδός της Ορθοπαιδικής Εταιρείας. Διετέλεσε Πρόεδρος του τμήματος οργανώνοντας τις εβδομαδιαίες επιστημονικές συναντήσεις.

Ο Γιώργος είχε πάθος με την εκπαίδευση των νέων συναδέλφων και αφιέρωνε με πολύ αγάπη, αρκετό χρόνο και προσπάθεια για να τους μεταφέρει την εμπειρία του. Ιδιαίτερα κριτικός στην ενσωμάτωση νέων ορθοπαιδικών μεθόδων που άκριτα αποδέχοντο πολλοί. Θυμάμαι χαρακτηρισικά τα λόγια του «Ναι, πήγαινε στην Αμερική να μάθεις τις «μοντέρνες τεχνικές».

Η επιστημονική πλευρά του Γιώργου όμως ήταν ένα μέρος της πολύπλευρης προσωπικότητας του. Με ιδιαίτερες ευαισθησίες ήταν ήλτρης της κλασικής μουσικής και μέλος χορωδίας από τα πρώτα μαθητικά του χρόνια. Ήταν μέλος της χορωδίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, ιδρυτικό μέλος της χορωδίας του Τρίτου Προγράμματος της ΕΡΑ καθώς και άλλων χορωδιών.

Η άλλη πλευρά του Γιώργου για την οποία ήταν περήφανος ήταν η ενασχόληση του με τις κατασκευές. Ήταν άριστος τεχνίτης και είχε βάλει πολύ προσωπική εργασία τόσο στο σπίτι στα Βριλήσσια όσο και στον Αν Γιώργη. Η χαρά του ήταν να πηγαίνει στον Αν Γιώργη τα Σαββατοκύριακα και να μαστορεύει όλο το τριήμερο. Παράλληλα διοργάνωνε και μουσικές βραδιές κάτω από το αυγουσιτιάτικο φεγγάρι σε αυτό το σπίτι.

Μου είναι πολύ δύσκολο που γράφω αυτά τα λόγια για το Γιώργο γνωρίζοντας ότι δεν θα ακούσω ξανά τη γνώριμη φωνή του. Μπορώ να αντιληφθώ ποσό δυσβάσταχτο είναι για τη Χριστίνα, τη Μιρέλλα, την Πολυάννα, το Γιάννη και την Κατερίνα.

Η μόνη κερδισμένη είναι η χορωδία των αγγέλων.