

Cenni di eziopatogenesi e biomeccanica della scoliosi in età evolutiva

Scoliosi

Deformità tridimensionale della colonna vertebrale che colpisce soggetti in età evolutiva.

Eziopatogenesi

Scoliosi

- Due tipologie eziologiche: secondaria e idiopatica



Scoliosi secondaria

- *Neuromuscolare*

-1°MN: PCI; 2°MN: poliomieliti, SMA, mielomeningocele; miopatiche: Duchenne

- *Sindromica*

-NF1, Marfan, Down, Turner, Prader-Willy, Ehlers-Danlos, osteogenesis imperfecta

Scoliosi secondaria

- *Congenita (difetti di segmentazione e di formazione)*

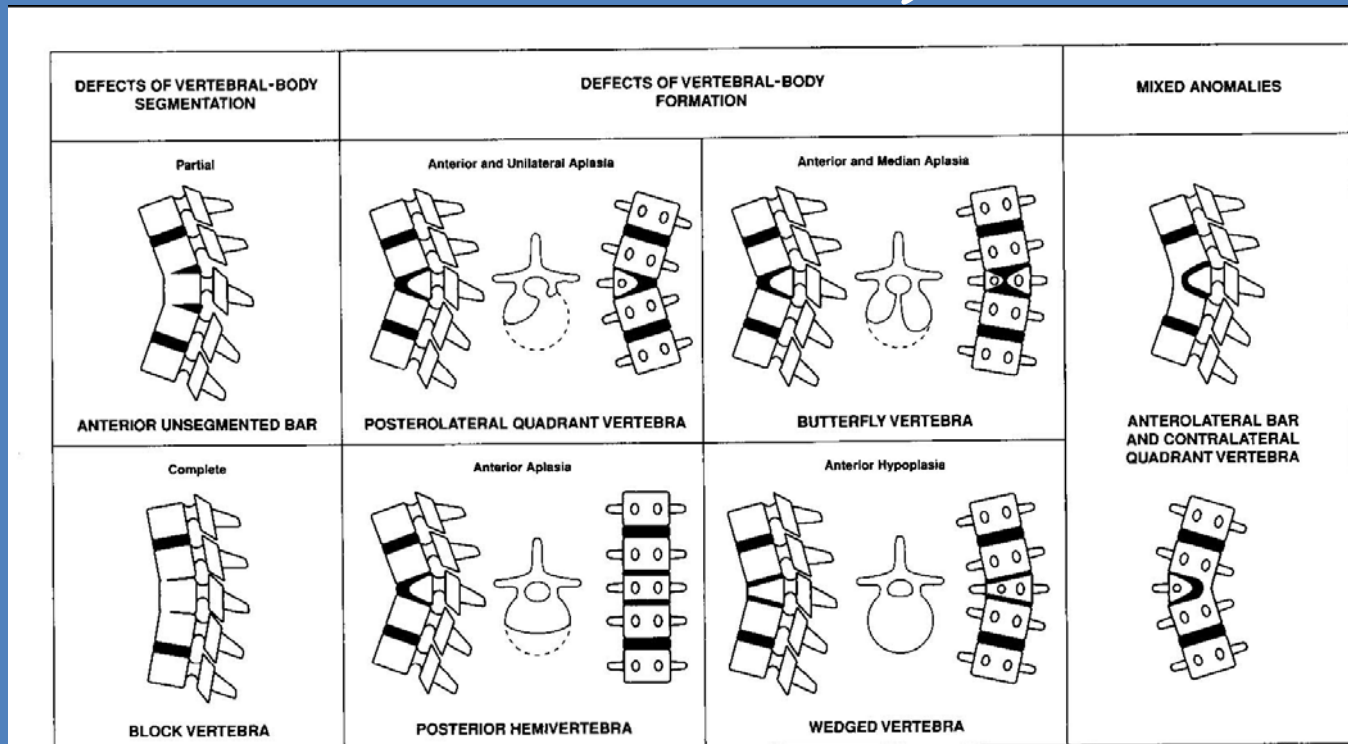


FIG. 2

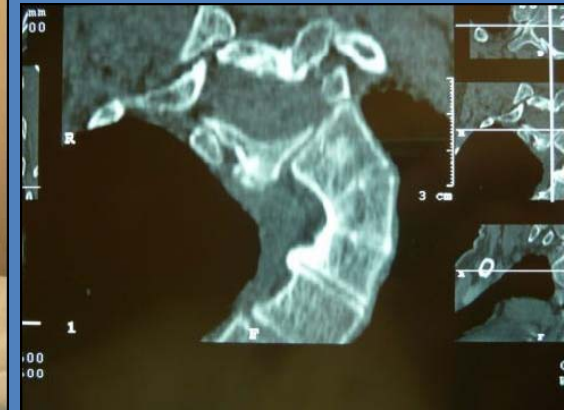
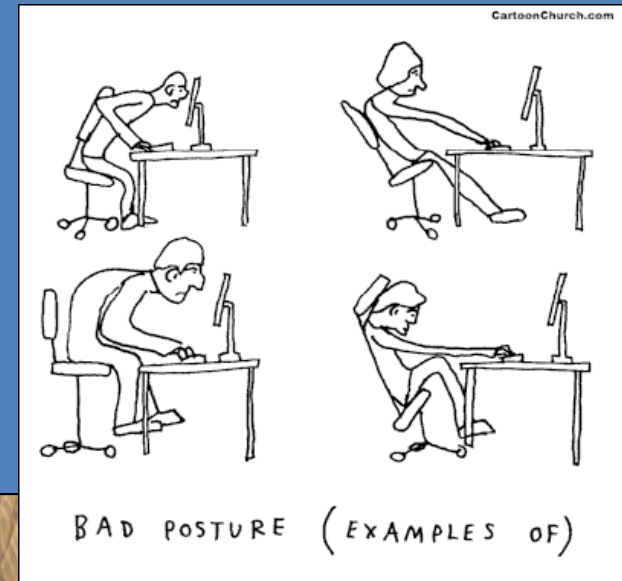
Drawings showing the different types of vertebral anomalies that produce a congenital kyphosis or kyphoscoliosis

Scoliosi idiopatica (IS)

- 80% dei casi
- Più comune negli adolescenti
- Predominanza femminile
 - Cobb $<10^\circ$ M=F
 - Cobb $>30^\circ$ 8F:1M
- Origine multifattoriale

Aspetti storici

- Cattiva postura
 - Malnutrizione
- Fattori neurologici
 - Crescita asimmetrica degli elementi vertebrali



Fattori eziopatogenetici

- Genetici
- Metabolici
- Neuro-muscolari
- Disturbi della crescita
- Biomeccanici

Fattori genetici

- Malattia ereditaria complessa dell'età evolutiva
 - Penetranza incostante
 - Elevata variabilità fenotipica
(morfologia e entità della curva, esordio, progressione)

"If it were not for the great variability among individuals, medicine might as well be a science and not an art" (Sir William Osler 1892)

Fattori genetici

- Studi di familiarità
- Studi su gemelli: maggiore concordanza nei gemelli monozigoti



- Trasmissione autosomica dominante
 - Trasmissione X-linked

Fattori genetici

(69 famiglie, 247 soggetti)

TABLE IV. Likelihood of Reporting a Relative With AIS, by Severity of AIS in the Affected Individual

Severity (Cobb)	Affected individuals	Affected female relatives			Affected male relatives		
		1st degree	2nd degree	3rd degree	1st degree	2nd degree	3rd degree
Severe (>40°)	95	97/303	59/318	35/296	39/252	23/311	8/271
Moderate (25–39°)	37	33/114	31/146	27/125	10/95	10/131	5/138
Mild (10–24°)	115	141/412	115/463	85/583	52/337	58/486	23/479
Total	247	271/829 (33%)	205/927 (22%)	147/1004 (15%)	101/684 (15%)	91/928 (10%)	36/888 (4%)

- Rischio aumentato se genitore affetto
 - **Peggior se madre affetta**
- Rischio aumentato alla 1° generazione

Fattori genetici

- Influenza poligenica
- Regioni cromosomiche primarie: 6, 9, 16, 17 (*fenomeni di linkage*)

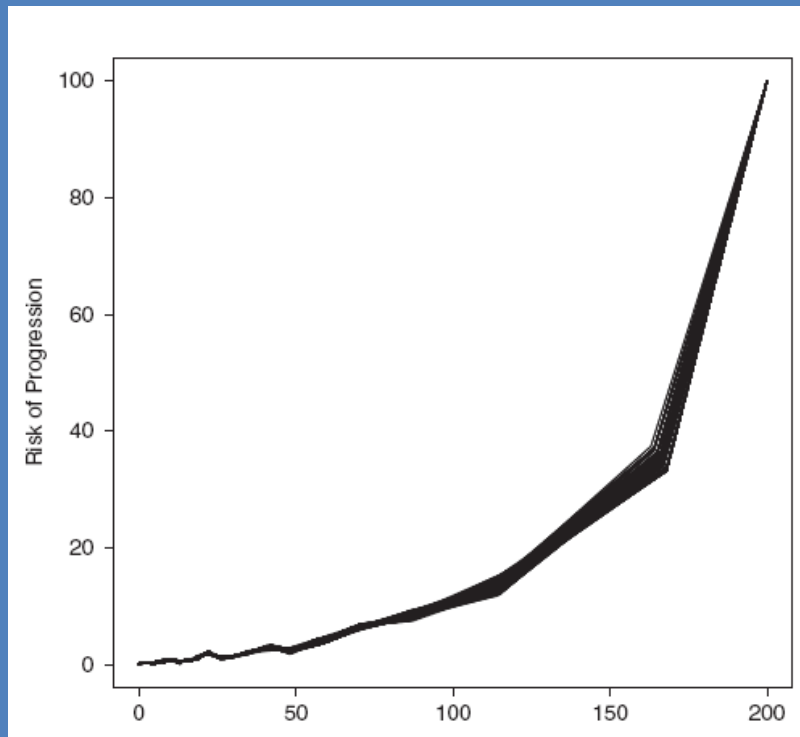
Table 3. Summary of Candidate Regions

	Chromosome	Markers	Boundaries (Mb)*	Length (Mb)
Primary regions	6	F13A1–D6S2439	6.09–24.42	18.32
	6	D6S1031–D6S1021	77.46–104.72	27.26
	9	D9S938–D9S1838	101.36–135.86	34.6
	16	D16S764–D16S3253	16.61–54.57	37.96
	17	D17S1303–D17S1293	11.06–32.71	21.65

- Concordanza poligenica (97% pattern familiari, 202 famiglie)

Fattori genetici

- Studi di genomica hanno permesso di identificare **53 marcatori** utili per stabilire il rischio di **progressione**.



< 50: basso (<1%)
50-180: intermedio
>180: alto (>99%)

Fattori genetici

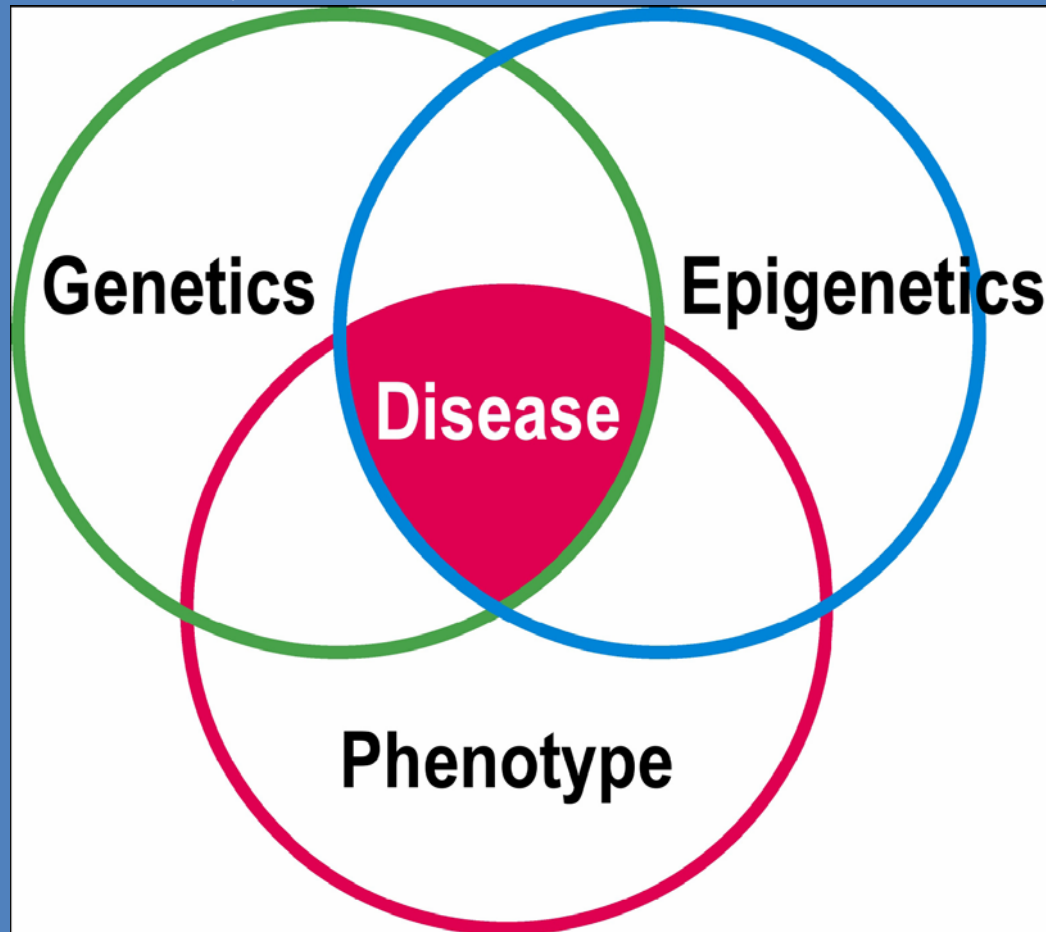
- Stratificazione dei pazienti a basso e alto rischio evolutivo
 - Monitoraggio clinico più efficiente
- Programmazione di strategie terapeutiche più specifiche
- Pianificazione di trials clinici con popolazioni geneticamente omogenee.



- *Costi delle analisi genetiche (3000 euro)*

Fattori epigenetici

- L'espressione (poli)genica può essere influenzata da fattori ambientali.



Ricadute negative a livello cellulare, tessutale, strutturale e organico

Fattori epigenetici

Ambiente esterno

- Nutrizione deficitaria: calcio, vitamina D, aminoacidi, folati
 - Abitudini di vita errate: fumo, alcol
- Stili di vita sedentari: attività fisica ridotta
- Piscine riscaldate: effetto neurotossico cloro-mediato

Fattori epigenetici

Ambiente interno

- Fattori metabolici e chimici
- **Fattori ormonali e di crescita**
 - età materna elevata (vita intrauterina)
 - menarca ritardato (latitudine geografica)
 - crescita toracica accelerata
- Fattori neurologici (asimmetrie encefaliche, deficit vestibolari)
- **Fattori meccanici (stazione eretta)**

Fattori metabolici

- Melatonina
- Calmodulina
- Osteopenia

Melatonina

Thillard 1959

-Resezione della ghiandola pineale nei polli (*modello aviario*) induceva scoliosi.

Dubousset and Machida 1983-2001

-Conferma successiva in modelli animali analoghi.

-Iniezione intraperitoneale di melatonina preveniva lo sviluppo della scoliosi



Melatonina

Due modelli animali
mammari,
pinealectomizzati:

-Ratto quadrupede
(deformità nello 0%)

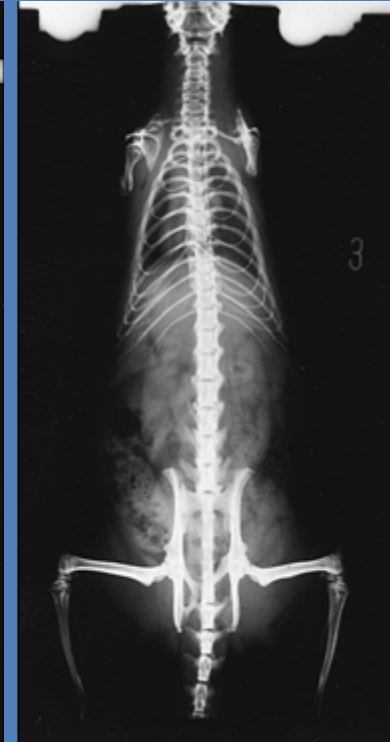
-Ratto bipede
(deformità nel 100%)



sham



pinealectomia



+ melatonina

La scoliosi si sviluppa se presente la stazione eretta

Melatonina

- Riduzione dell'equilibrio e delle abilità propriocettive (*ipotalamo e tronco encefalico*)
- Riduzione dell'attività osteoblastica (*microarchitettura del corpo vertebrale, ridotta BMD*)

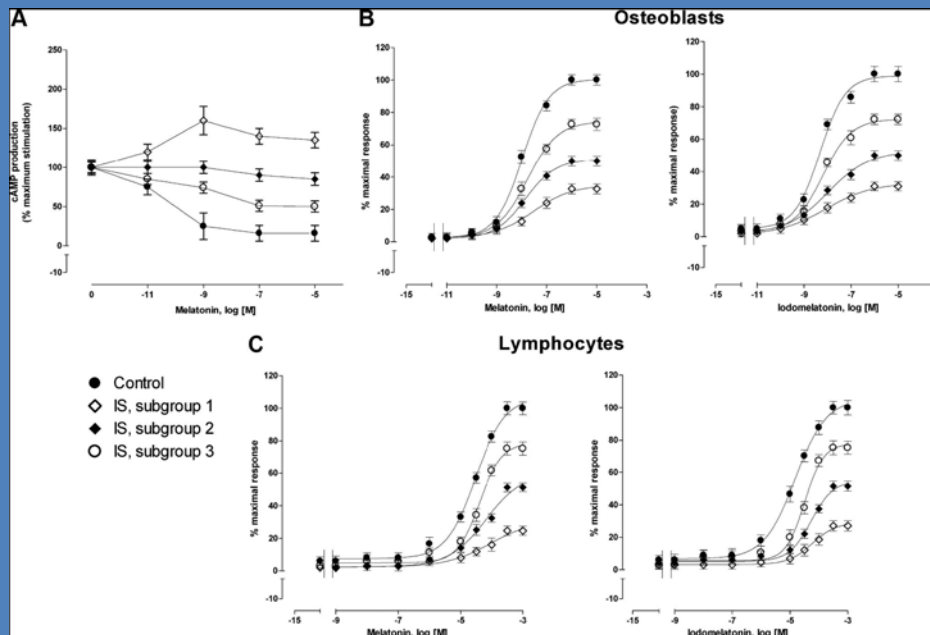


Disfunzione dei meccanismi di trasduzione del segnale della melatonina negli osteoblasti

Melatonina

Elaborazione di test spettroscopico dielettrico su linfociti permette di:

- identificare pazienti asintomatici a rischio di IS
- stratificare soggetti con IS, affinando gli outcome clinici



44 AIS

42 controlli

31 asintomatici

Melatonina

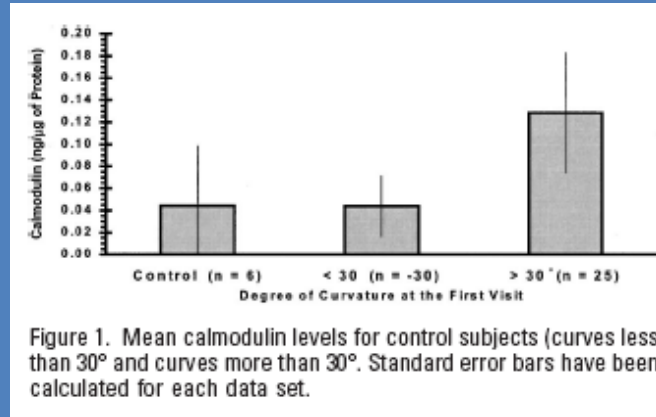
- 40 soggetti IS, 28 stabili, 12 evolutivi (9 con curva iniziale $>35^\circ$); f-up 3y.
 - 22 soggetti con livelli normali: 16 stabilità (73%), 6 progressione
 - 16 soggetti con livelli ridotti (supplementazione 3mg/die): 12 stabilità (75%), 4 progressione
 - 2 soggetti non trattati: progressione della curva nel 100%.
- I livelli sierici sono predittivi di evolutività.
- La supplementazione previene l'evolutività nei casi più lievi.

Calmodulina

- Antagonista della melatonina
- Proteina legante Ca-ioni, alla base della regolazione dell'attività contrattile di muscoli e piastrine (actina e miosina).
 - Rilievo di livelli di calmodulina elevati nelle piastrine di soggetti scoliotici a maggior rischio di progressione.
 - Ipotesi: deficit sistemico e non locale.

Calmodulina

Valenza prognostica



Controlli
Curve <30°
Curve >30°

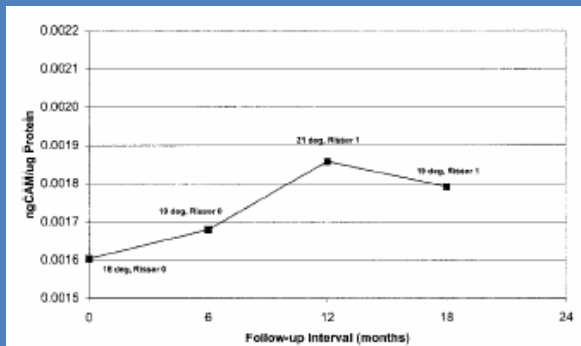


Figure 3. Calmodulin levels versus time for a nonprogressive curve stable calmodulin pattern (Patient 14).

Curve non a rischio di progressione

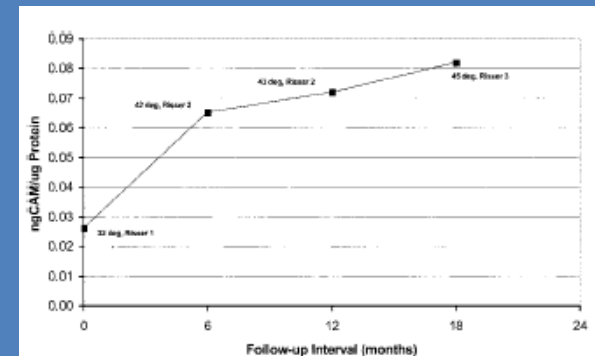


Figure 4. Calmodulin levels versus time for a progressive curve greater than 10° (Patient 49).

Curve a rischio di progressione

Calmodulina

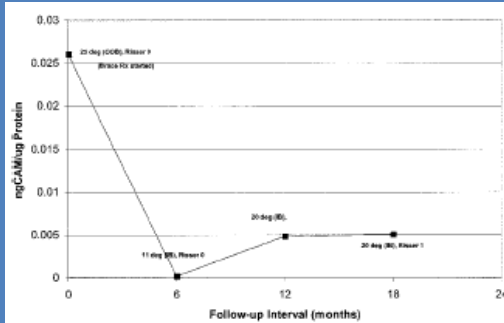


Figure 5. Calmodulin levels *versus* time for a patient with a brace (Patient 1).

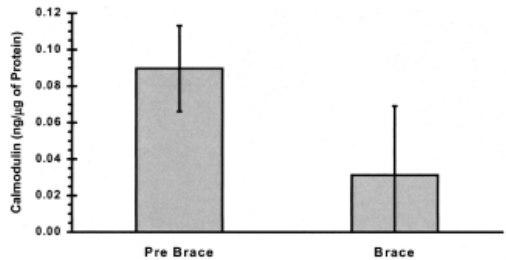


Figure 7. Bar graph showing mean calmodulin levels in patients undergoing brace treatment. Prebrace levels are depicted on the left and postbrace levels on the right. Standard error bars have been calculated for each data set ($n = 17$).

Trattamento
orteseico

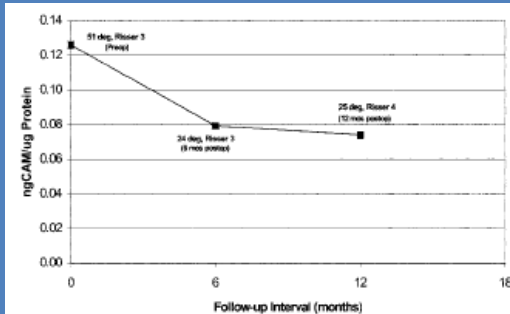


Figure 6. Calmodulin levels *versus* time for a surgical patient (Patient 25).

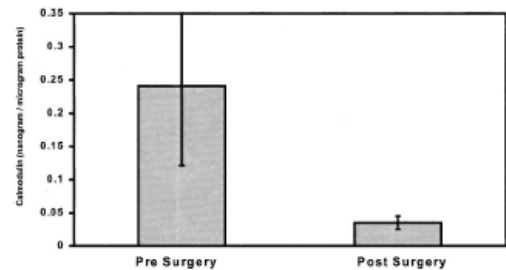


Figure 8. Bar graph showing calmodulin levels in patients undergoing surgery. The preoperative bar is depicted on the left and the postoperative bar on the right. Standard error bars have been calculated for each data set ($n = 10$).

Trattamento
chirurgico

Calmodulina: mediatore sistemico dell'attività tissutale

Calmodulina

Livelli di calmodulina significativamente diversi tra parte concava (inferiori) e parte convessa (superiori).

Table 4. Muscle Calmodulin Convex to Concave Side Ratios (Median \pm IQR)

Group	Convex to Concave Side Ratios
Control n = 9	0.843 \pm 0.36*
Range	0.70–1.15
AIS n = 15	1.09 \pm 0.61
Range	0.58–1.80

*Right to left ratios are taken for the control group.

Ruolo primario o conseguenza?

Osteopenia

- Soggetti con IS presentano ridotta BMD nel 30% (> popolazione pediatrica generale)
 - Fenomeno sistemico (non solo colonna)
- Persistenza in età adulta (elemento sfavorevole di progressione)

-619 IS

-Il grado di osteopenia è correlato alla severità della curva

-BMD < a livello della convessità (DEXA).

Table 7 Comparisons of bone area adjusted LSBMC (natural log transformed - Log_n) among controls, AIS moderate and severe groups by age using univariate ANCOVA (AIS adolescent idiopathic scoliosis, ANCOVA analysis of covariance, BMC bone mineral content, LSBMC lumbar spinal BMC)

Age (years)	Bone area adjusted Log_n BMC (adjusted mean \pm SE)			ANCOVA <i>p</i> value
	Control	AIS Moderate	Severe	
≤ 12	3.20 \pm 0.015	^a 3.14 \pm 0.012	^b 3.09 \pm 0.033	0.001
13	3.38 \pm 0.014	^a 3.34 \pm 0.012	^b 3.24 \pm 0.035	< 0.001
14	3.49 \pm 0.016	^a 3.39 \pm 0.011	^b 3.39 \pm 0.025	< 0.001
≥ 15	3.61 \pm 0.017	^a 3.48 \pm 0.012	^b 3.46 \pm 0.025	< 0.001

Post hoc Bonferroni pair-wise comparisons: ^a $p < 0.01$ (control vs moderate); ^b $p < 0.01$ (control vs severe)

Osteopenia

- Supporto nutrizionale in età adolescenziale (quale ruolo nella storia naturale della scoliosi?).
- Monitoraggio BMD già a partire dall'età giovane adulta.
- Attenzione alla pianificazione chirurgica nei soggetti osteopenici (strategie alternative?).

Fattori neuromuscolari

- Asimmetrie neuroanatomiche encefaliche
 - Crescita neuro-ossea disaccoppiata
 - Anormalità (squilibrio) dell'attività muscolare

Asimmetrie neuroanatomiche

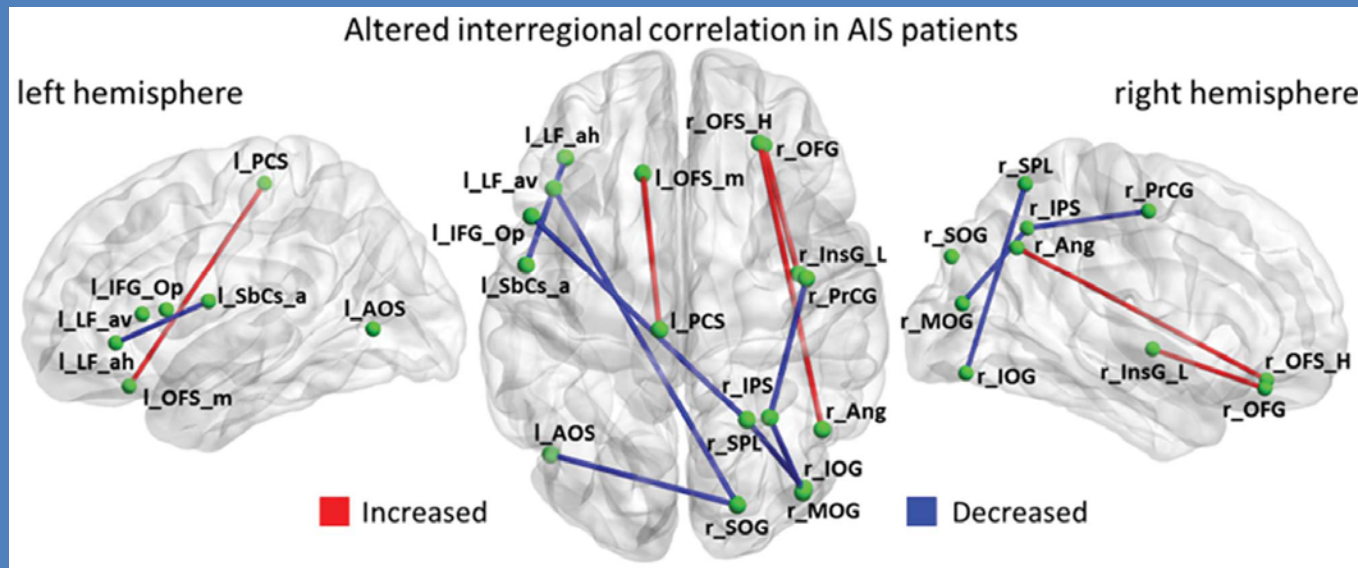
- *Encefalo, corpo calloso, tronco dell'encefalo*
- **Influenza negativa sul controllo neuromotorio e dell'equilibrio**



Deficit vestibolari, propriocettivi, posturali e della coordinazione (*spesso subclinici*)

Studi di fMRI encefalica

- Cambiamenti della connettività emisferica e delle abilità comunicative della rete corticale



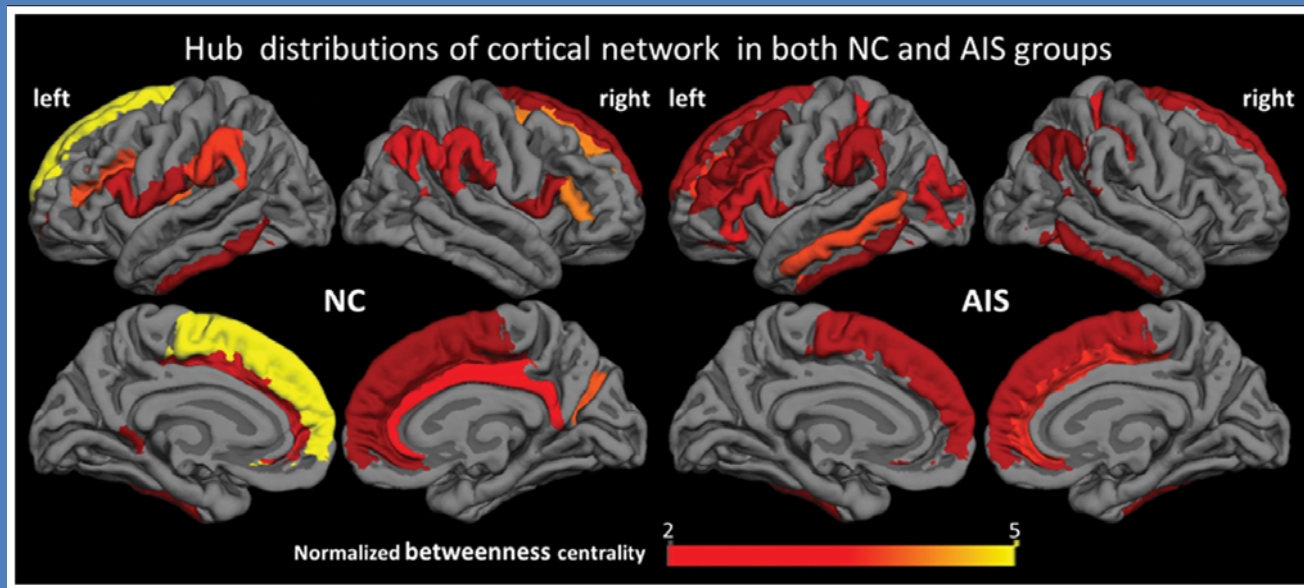
42 IS

41 C

- Preservata la microarchitettura e l'organizzazione cerebrale locale

Studi di fMRI encefalica

- Cambiamenti della connettività emisferica e delle abilità comunicative della rete corticale



42 IS

41 C

- Preservata la microarchitettura e l'organizzazione cerebrale locale

Crescita neuro-ossea disaccoppiata

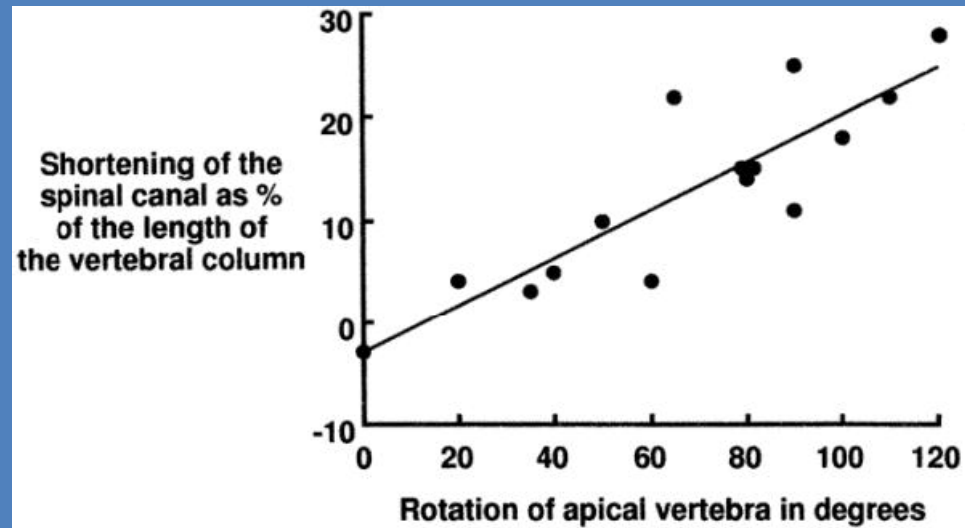
Table 4. Comparison Between the Length of the Vertebral Canal and the Length of the Anterior Vertebral Column in 15 Spines With Probable Idiopathic Scoliosis

15 Spines With Idiopathic Scoliosis (Length or Curve)	Cobb Angle (°)	Rotation (°)	Length of Canal (cm)	Length of Vertebrae (cm)	Length of the Canal as % Length of Vertebral Bodies
1. T2-L1	30	40	56.0	58.5	96
2. T6-T11	32	35	33.2	34.2	97
3. T5-T12	22	20	48.4	50.7	95
4. T3-L1	170	90	60.8	68.3	89
5. T3-T12	96	60	49.8	52.0	96
6. T6-L1	112	110	38.6	49.6	78
7. T7-T11	116	100	35.2	42.7	82
8. T7-T9	28	0	22.0	21.6	102
9. T3-T12	144	90	34.1	46.9	73
10. T5-T10	80	80	50.1	61.0	82
11. T2-T8 (+T9-L3)	70	120	42.0	59.1	71
12. T5-T10 (+T11-L3)	118	80	53.0	61.7	86
13. T5-T11	110	50	46.7	51.6	90
14. T6-T11	120	80	23.4	27.2	86
15. Only 3 vertebrae	62	68	7.2	9.2	78

Median percentage of difference = 14%; $P < 0.01$.

15 soggetti con scoliosi idiopatica
 → Lunghezza del canale vertebrale inferiore alla lunghezza della colonna vertebrale anteriore

Correlazione maggiore con la rotazione vertebrale (che con i ° Cobb)



Roth M. Idiopathic scoliosis caused by a short spinal cord. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1968

Porter RW. Idiopathic scoliosis: the relation between the vertebral canal and the vertebral bodies. *Spine* 2000

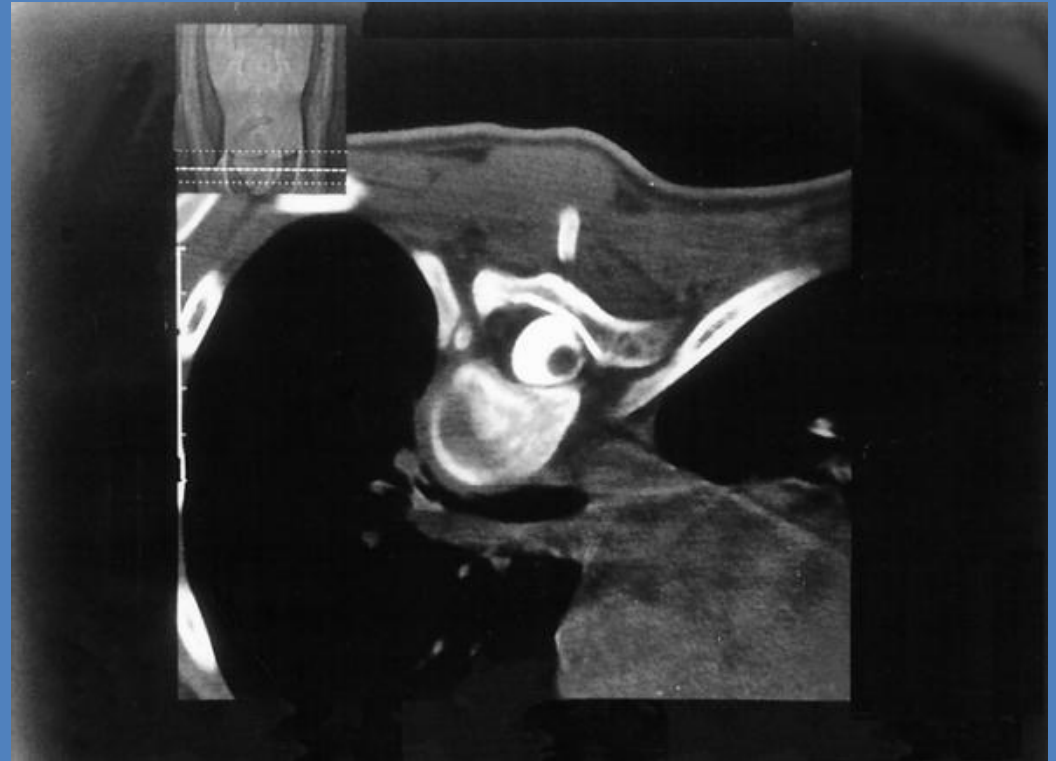
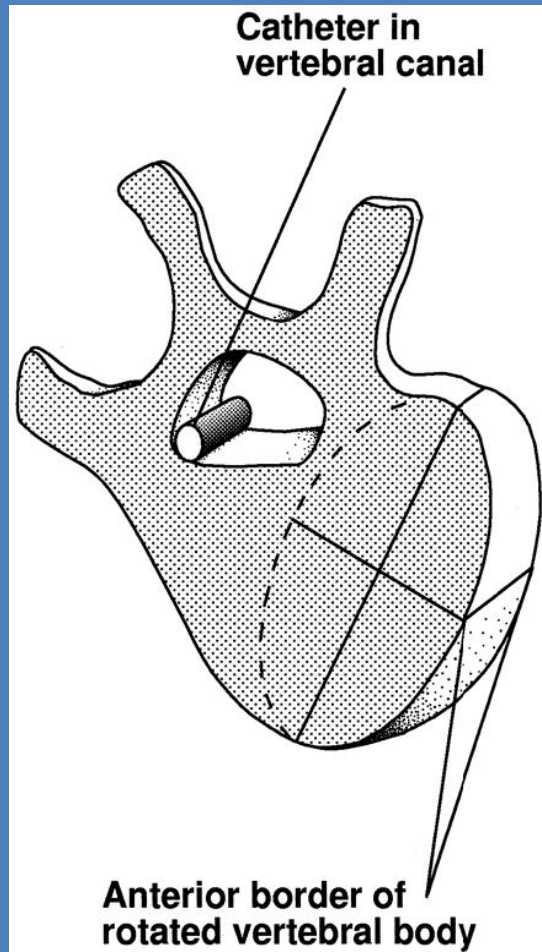
Crescita neuro-ossea disaccoppiata

- Un midollo spinale breve (e rigido) contenuto in un canale vertebrale breve potrebbe limitare la crescita degli elementi posteriori.



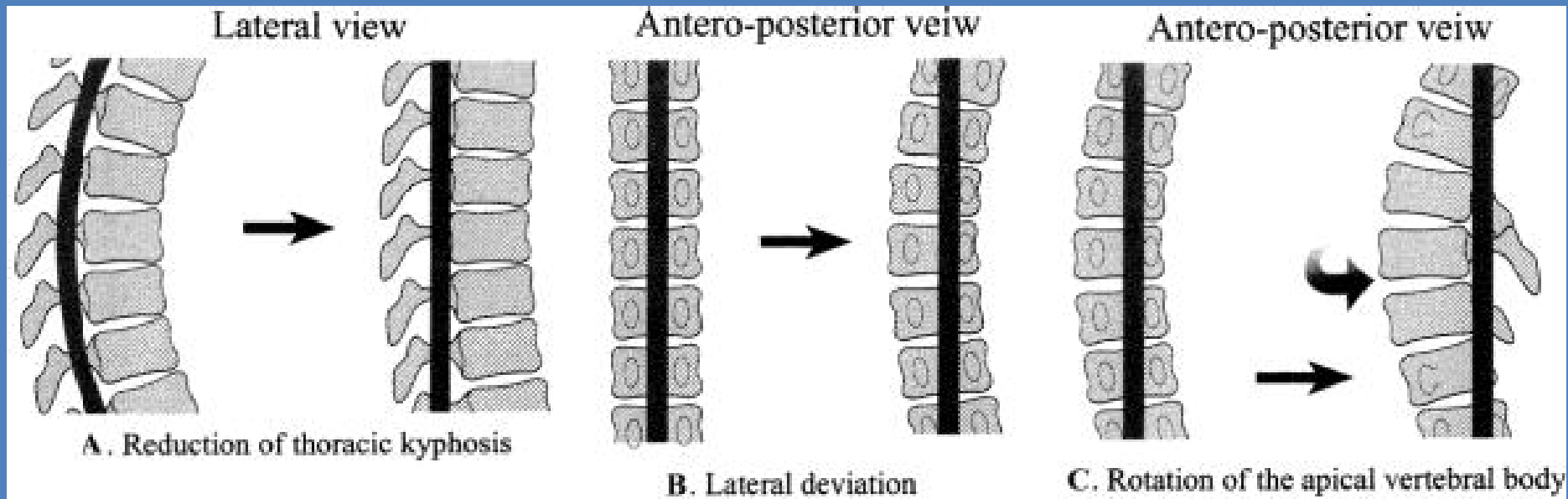
- I corpi vertebrali continuano a crescere indipendentemente, costringendo la vertebra a deformarsi.

Crescita neuro-ossea disaccoppiata



- Deformazione degli elementi anteriori
- Spostamento del midollo spinale verso la convessità

Possibile risvolto eziologico



Riduzione della curva sagittale
Lateroflessione

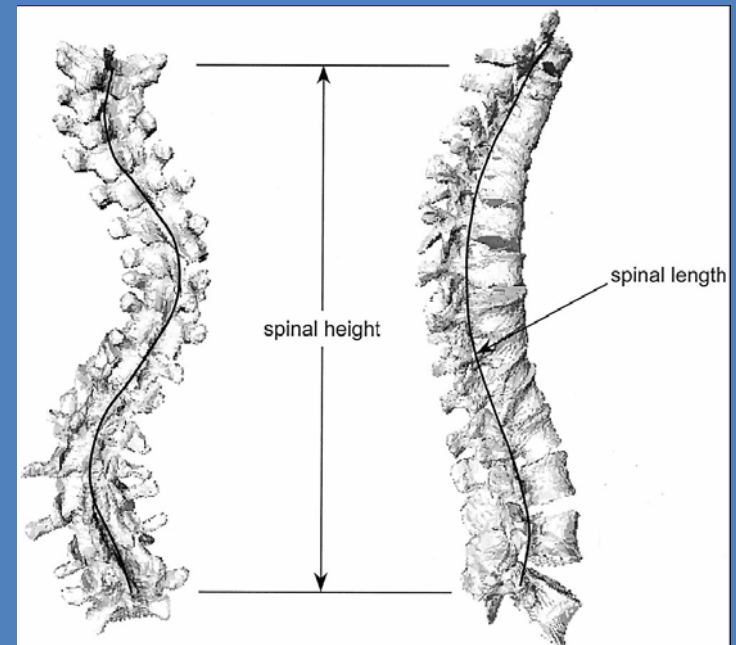
Rotazione del corpo vertebrale (ma non del canale!)

Piano frontale

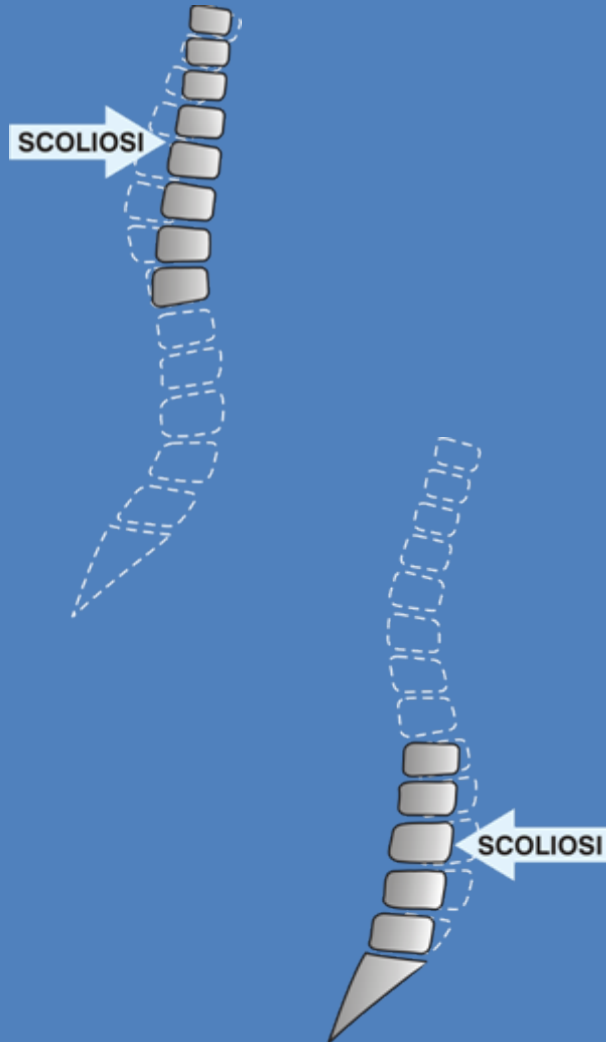


Flessione laterale
dell'allineamento
vertebrale

Riduzione
dell'altezza della
colonna vertebrale



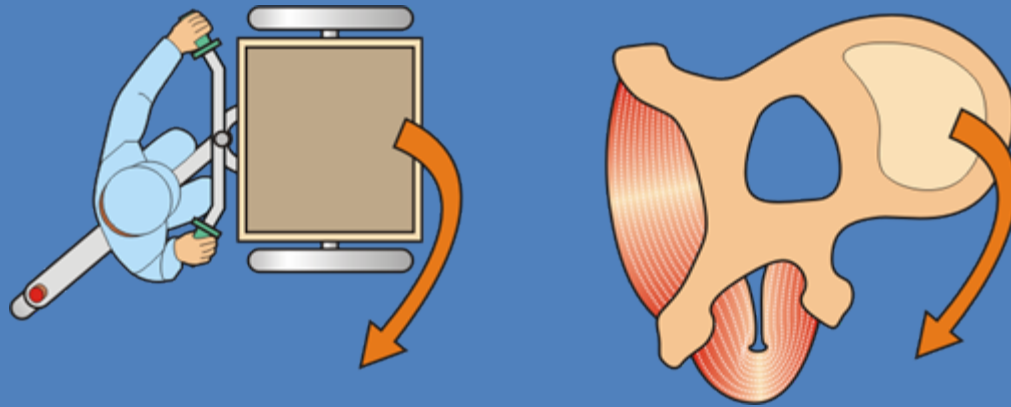
Piano sagittale



Tratto dorsale:
evoluzione in
estensione
(inversione)

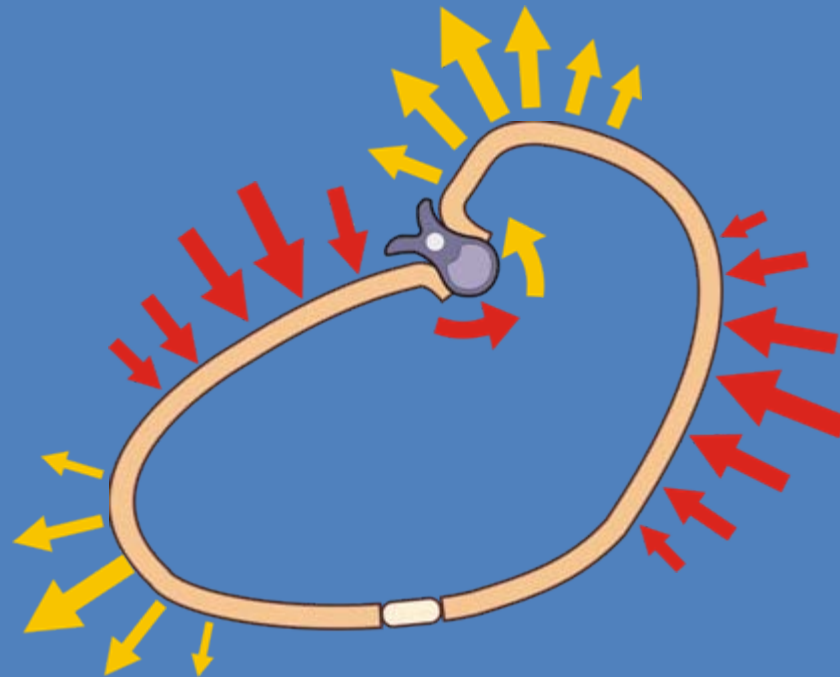
Tratto dorso-lombare:
evoluzione in
estensione
(inversione)

Piano assiale



Le forze applicate alla colonna agiscono in
senso **autodeformante**

Piano assiale

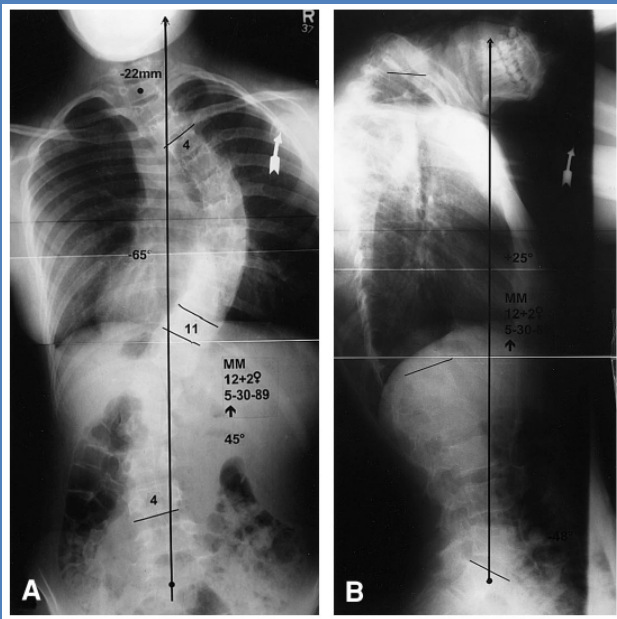


Rotazioni $>20^\circ$:

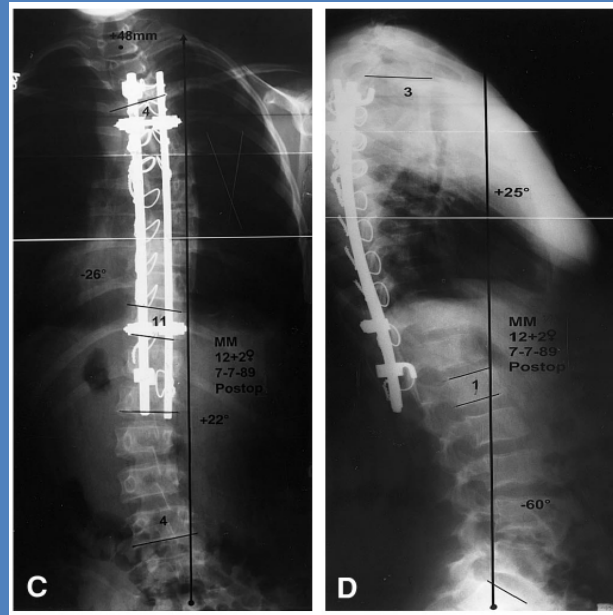
Le azioni dei **muscoli** del lato concavo e convesso diventano **agoniste**, agendo sul **torace scoliotico**

Fenomeno di crankshaft

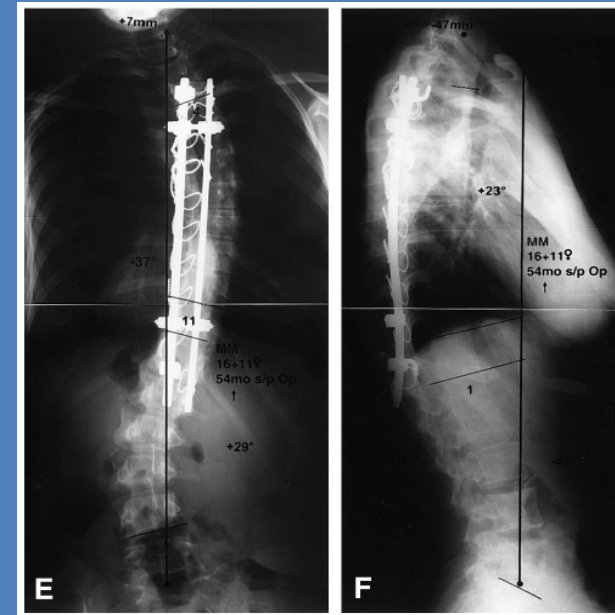
- Nonostante la presenza di fusione spinale posteriore, vi è progressione della deformità.



PreOp 72°, R0



PostOp 26°, R0

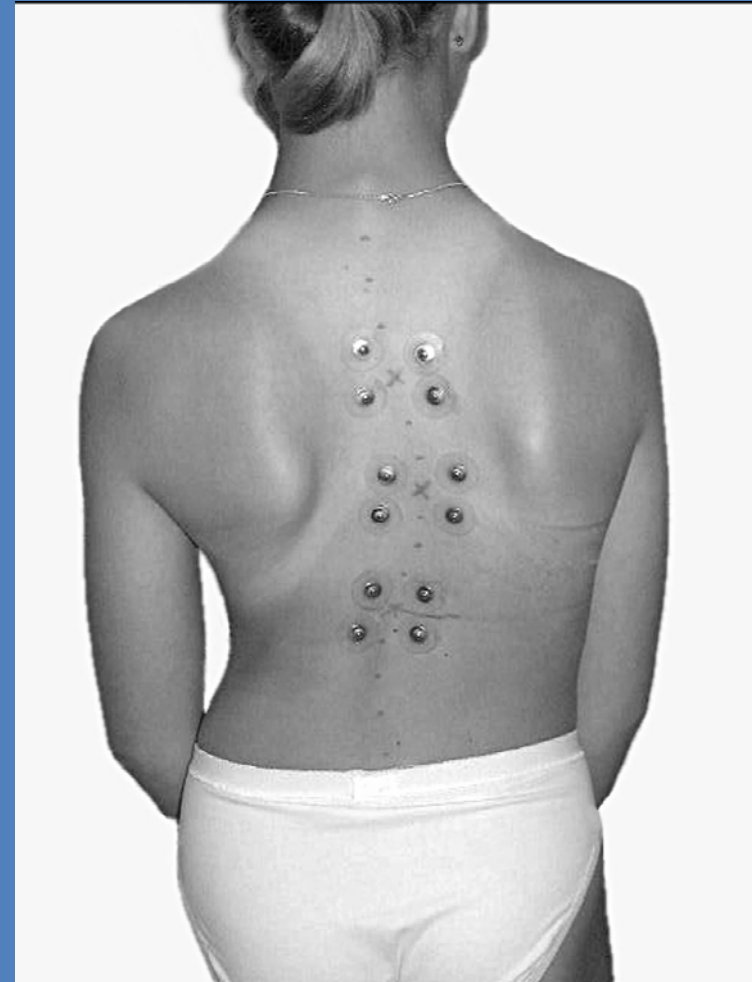


F-up 37°, R4

Attività muscolare paraspinale

- Anormalità dell'attività EMG muscolare in IS (fibre 1).
- Nei periodi di progressione della curva (30 IS):
 - iperattività muscolare alla convessità (vertebra apicale e di transizione)
 - elevata velocità di crescita vertebrale

*Elemento miogenico primitivo
o comportamento atto a
fronteggiare la deformità
ossea?*



Attività muscolare paraspinale

Definizione di un nomogramma, con valore clinico e prognostico.

Table 2. Nomogram using the Variables Spinal Growth Velocity (SGV) in mm/year and EMG Ratio for predicting the Probability of Progression

SGV	<8	8–15	>15	Total
EMG Ratio				
<0.8	0/8 (0%)	0/6 (0%)	0/4 (0%)	0/18 (0%)
0.8–2.0	0/22 (0%)	3/15 (20%)	3/7 (43%)	6/44 (14%)
>2.0	0/9 (0%)	3/5 (60%)	8/9 (89%)	11/23 (48%)
Total	0/39 (0%)	6/26 (23%)	11/20 (55%)	17/85 (20%)

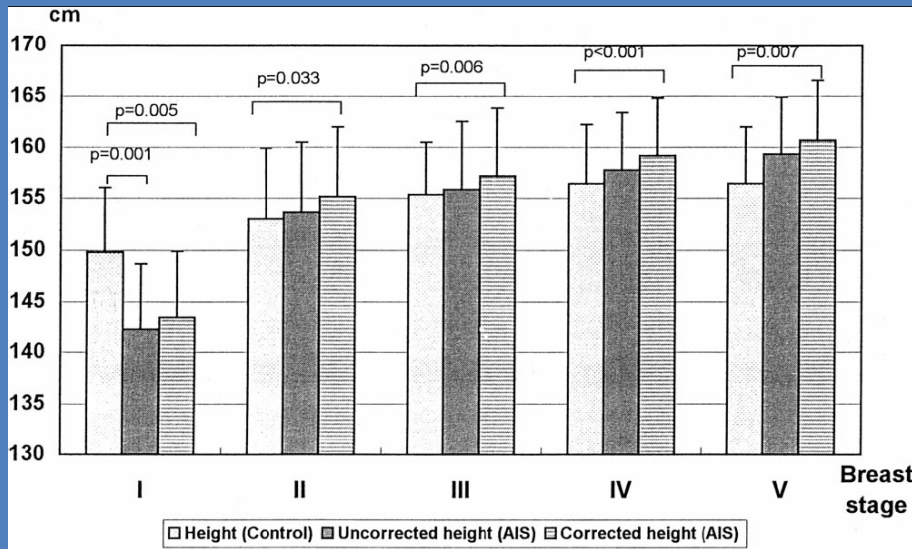
Disturbi della crescita e fattori biomeccanici

- Disturbo della crescita generalizzato
 - Crescita vertebrale asimmetrica
 - Struttura discale asimmetrica
 - Stazione eretta

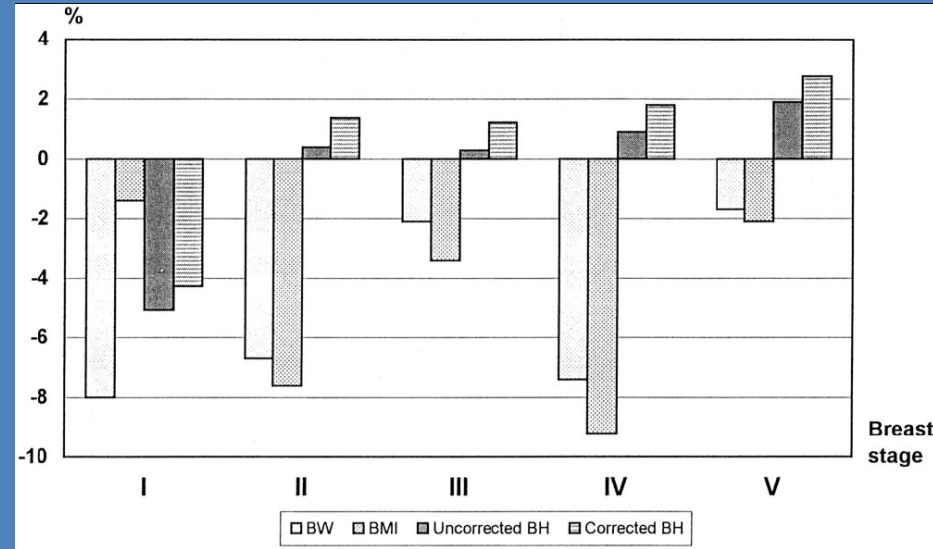
Secondari o primari ?

Disturbo della crescita generalizzato

Soggetti con IS significativamente più alti e più snelli durante la spinta puberale (598 AIS, 307 C).



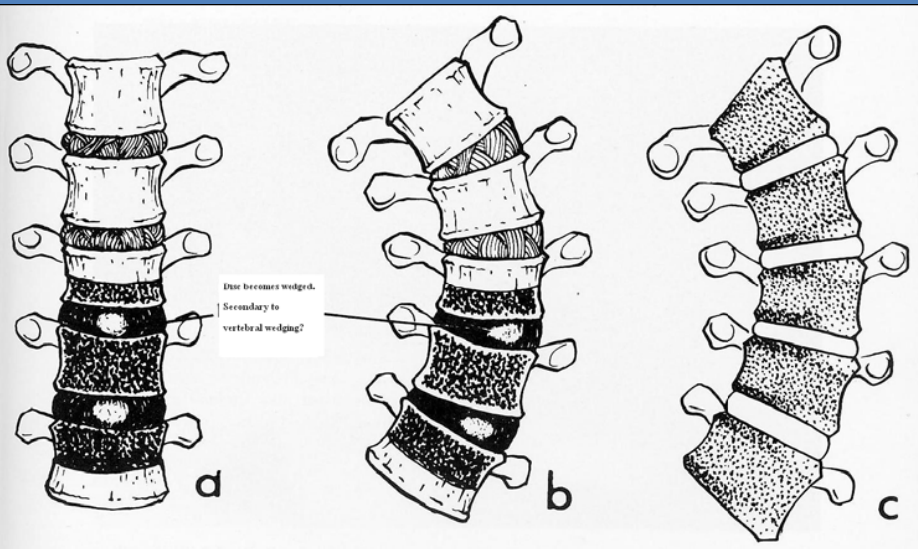
Altezza



Peso, BMI

Crescita vertebrale asimmetrica

Legge di Hueter-Volkman:



L'aumento delle forze di carico ai piatti epifisari riduce la crescita (concavità), mentre l'aumento dei carichi in distrazione favorisce la crescita (convessità).



Incuneamento vertebrale

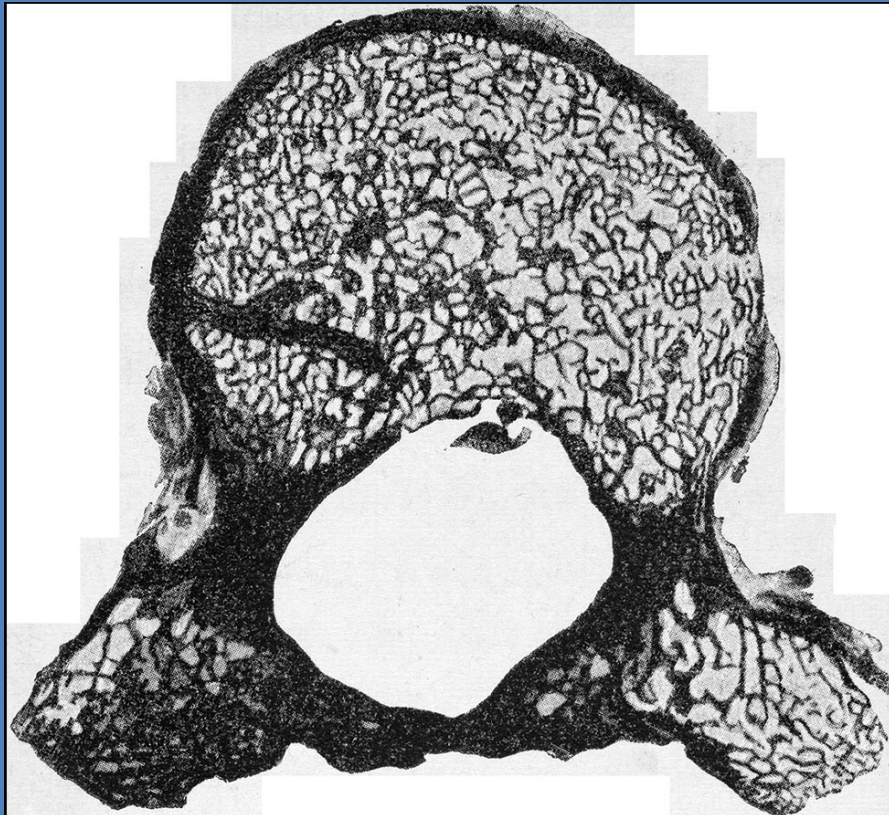
Crescita vertebrale asimmetrica

Legge di Hueter-
Volkman:

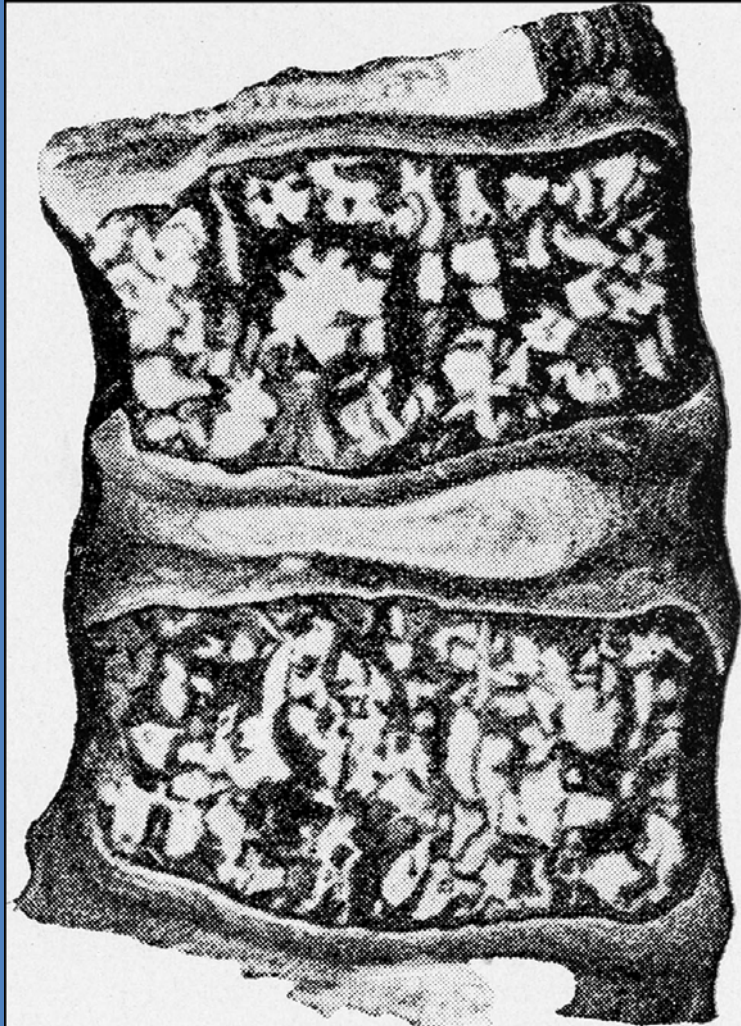
L'aumento delle forze di carico
ai piatti epifisari riduce la
crescita (concavità), mentre
l'aumento dei carichi in
distrazione favorisce la
crescita (convessità).



Incuneamento vertebrale



Crescita discale asimmetrica



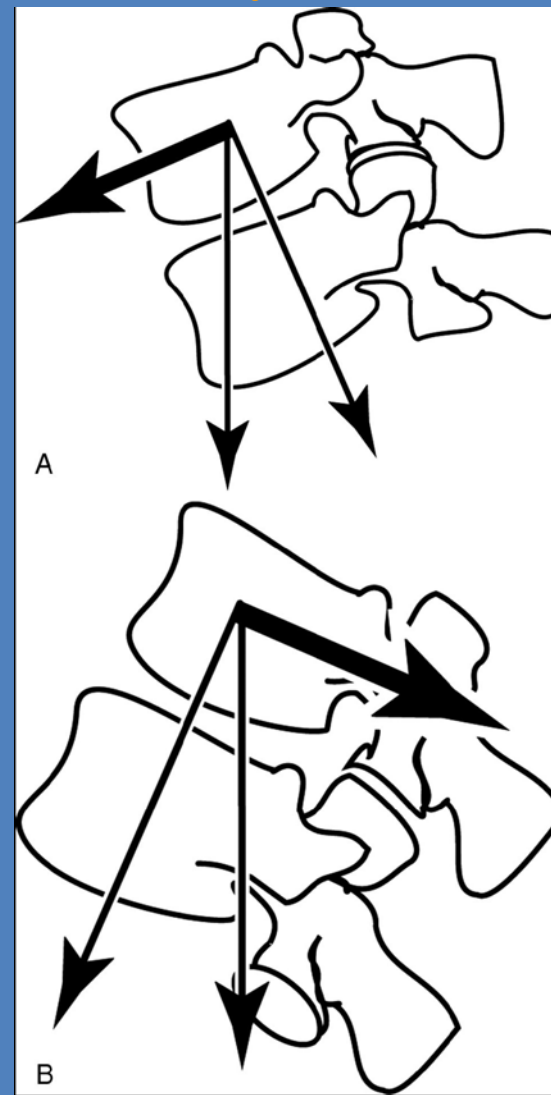
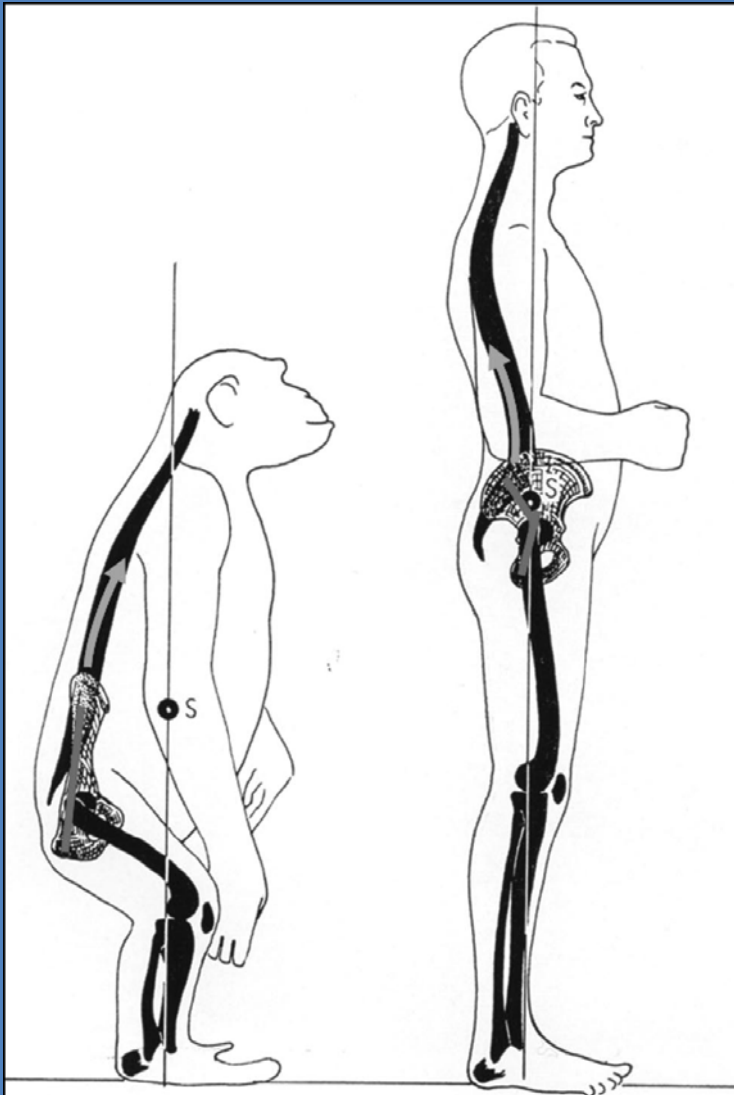
Spostamento del nucleo polposo verso la convessità

Fibre dell'anulus fibroso allungate alla convessità e compresse alla concavità



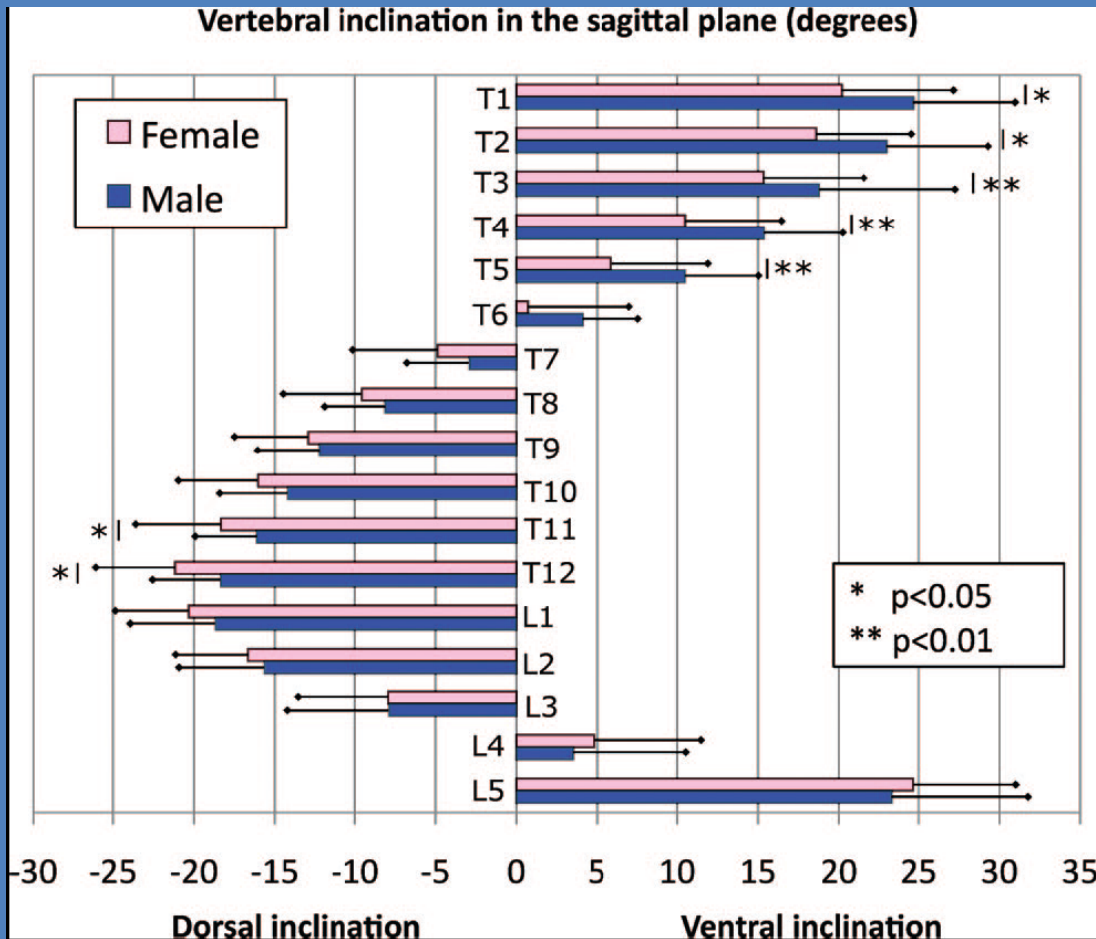
Incuneamento discale

Stazione eretta: prerequisito?



A seconda orientamento nello spazio:
-forze di taglio dirette anteriormente (A)
o
-forze di taglio dirette posteriormente (B)

Differenze per sesso



Le vertebre toraciche e toracolumbari nei soggetti di sesso femminile sono inclinate più dorsalmente



Aumento delle forze di taglio

30 M e 30 F, adulti

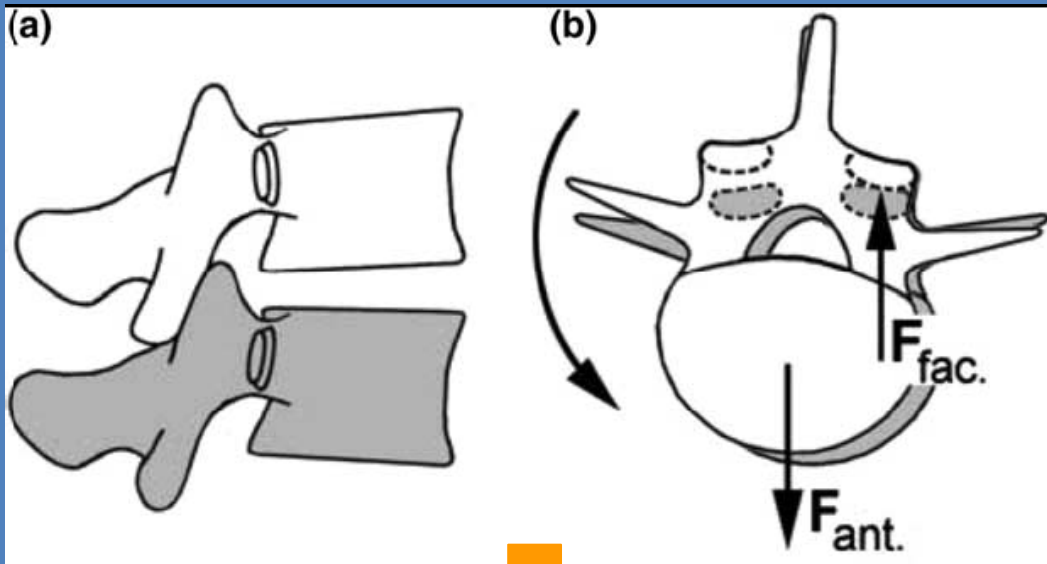
Stabilità rotatoria ridotta

La stabilità rotatoria (faccette articolari) è a rischio qualora prevalgano le forze di taglio dirette posteriormente.



Durante la crescita queste forze agiscono aumentando rotazioni vertebrali, anche di modesta entità.

Stabilità rotatoria ridotta



7 modelli porcini
7 modelli umani

Table 2. Human FSU Specimens: Eccentrically Applied Shear Forces

Level	Shear Force (N)	Vertebral Rotation (°)		P
		Dorsal Direction	Ventral Direction	
Mid-thoracic	50	0.17 ± 0.04	0.02 ± 0.01	0.011
	100	0.55 ± 0.10*	0.16 ± 0.07*	0.002
	150	0.81 ± 0.12*	0.35 ± 0.13*	0.002
Lower thoracic	50	0.06 ± 0.01*	0.01 ± 0.01*	0.006
	100	0.21 ± 0.06*	0.11 ± 0.07*	0.007
	150	0.33 ± 0.06	0.28 ± 0.11	0.505

*Mean rotation angle under dorsal shear loads is significantly larger compared with ventral shear loads ($P < 0.01$).

Effetti rotatori peggiorativi

Forze dirette dorsalmente sono superiori a forze dirette ventralmente

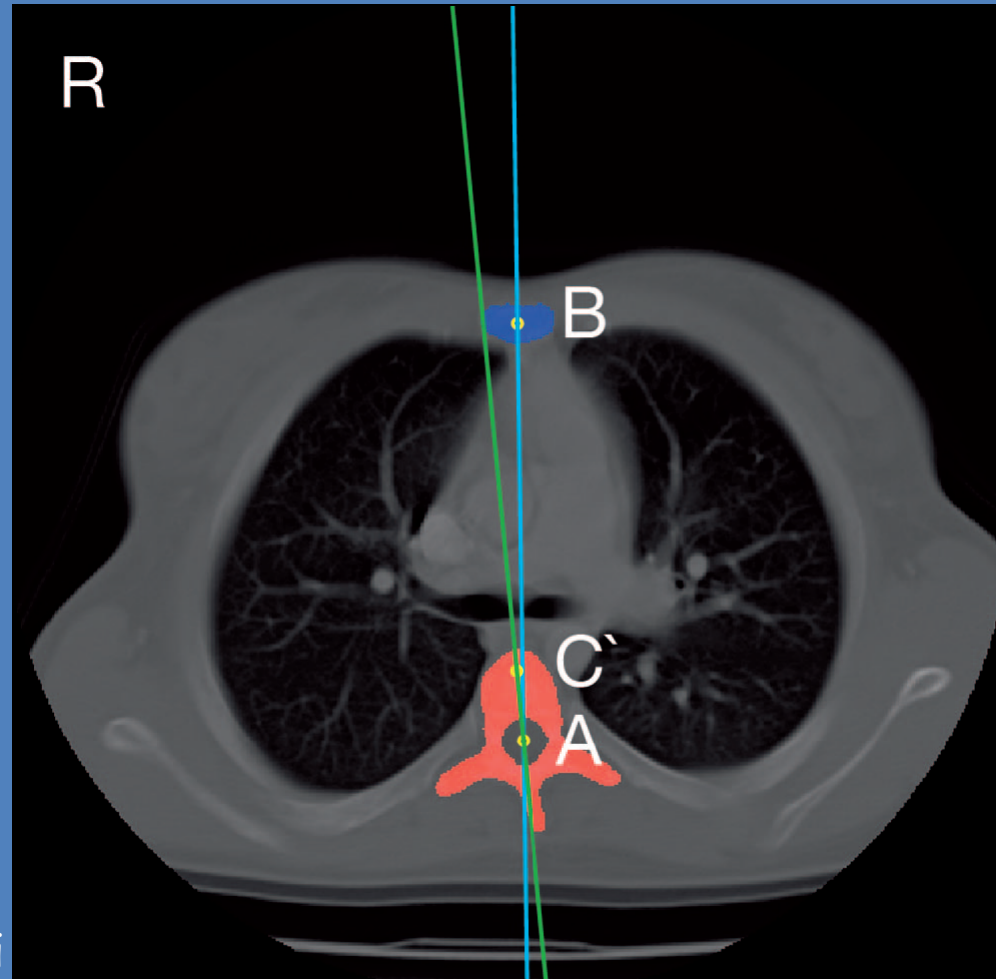
La rotazione vertebrale...

...è pre-esistente:

- verso sinistra a livello toracico alto
- verso destra a livello toracico medio e inferiore
- stessa distribuzione tra maschi e femmine

La scoliosi segue un pattern rotatorio predeterminato

50 adulti



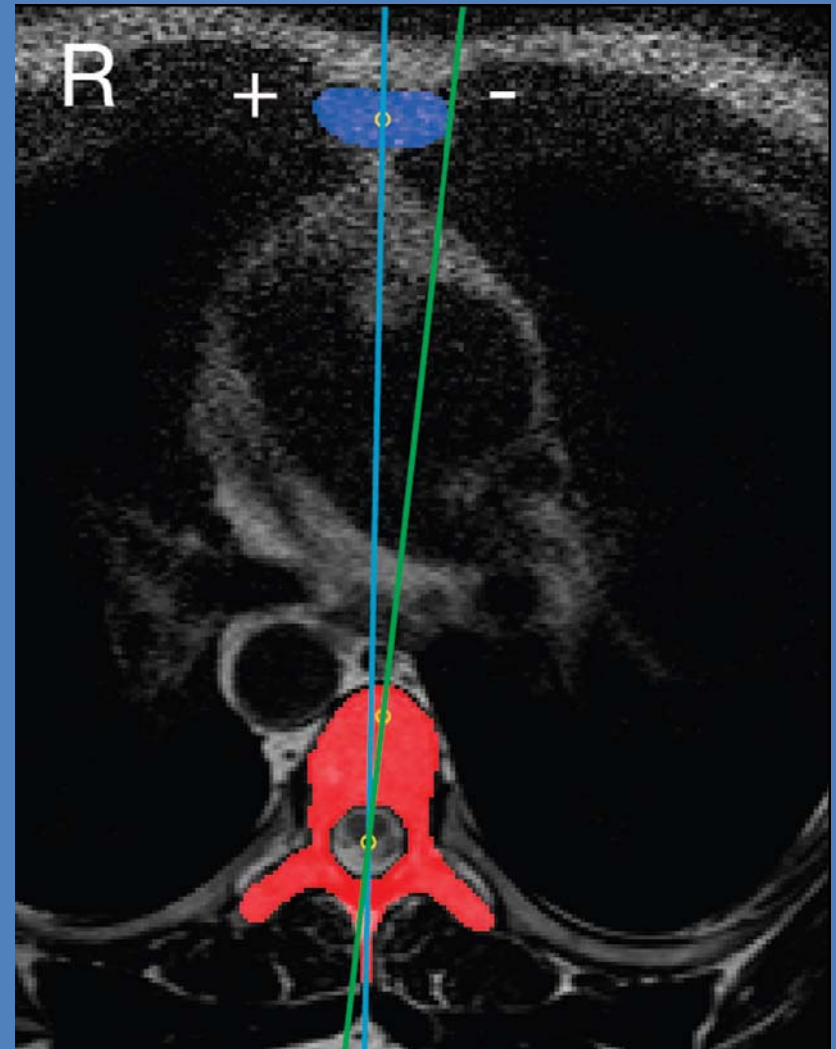
Quale può essere la causa?

Distribuzione asimmetrica di aorta, cuore e polmoni.

Situs viscerum inversus (37 SIT):

- verso destra a livello toracico alto e lombare
- verso sinistra a livello toracico medio e inferiore

Nessuna correlazione con la lateralità manuale

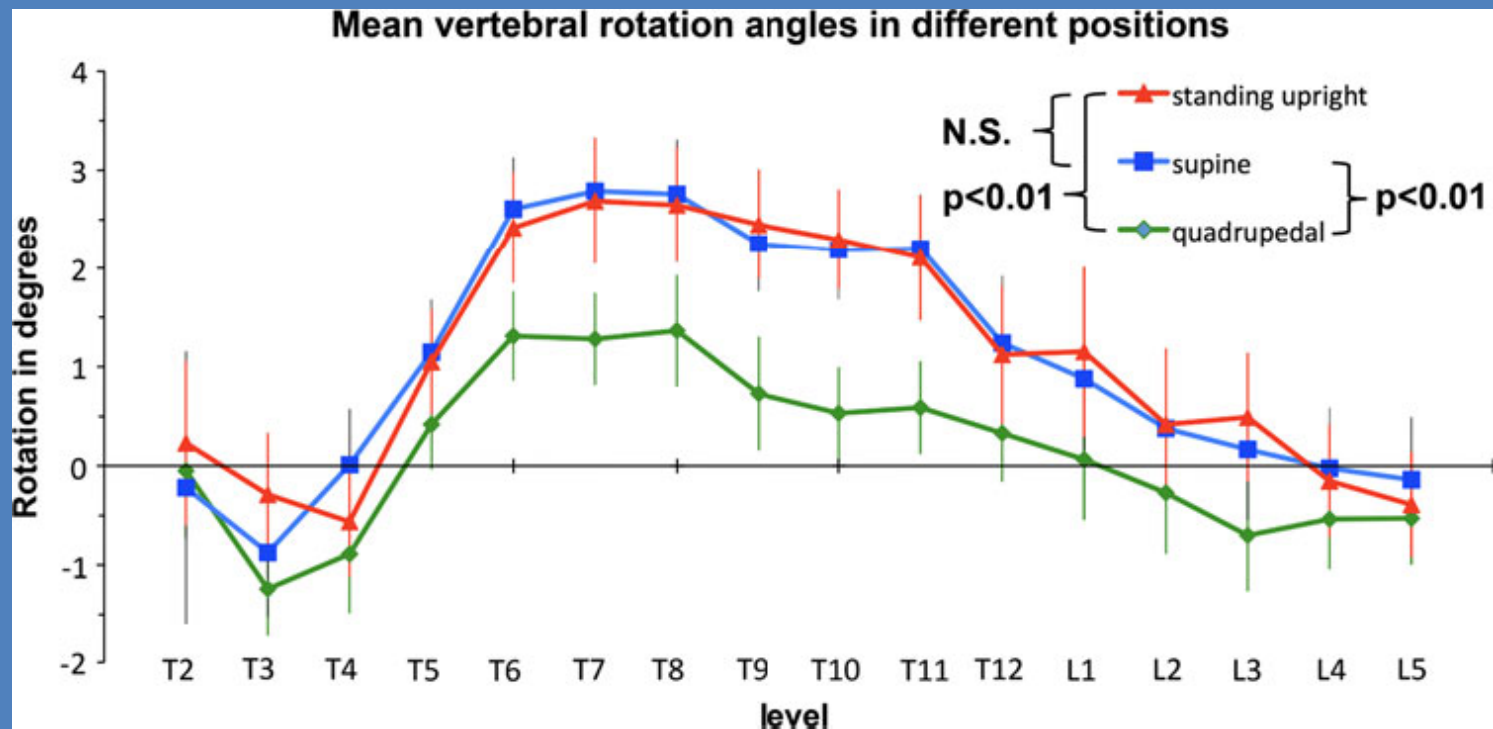


La rotazione vertebrale...

...è influenzata dalla posizione nello spazio:

- diminuisce in quadrupedia
- aumenta in piedi e supini

30 C, adulti



La rotazione toracica...

...è prevalente a sinistra in età infantile (>M)

...è indifferente in età giovanile

...è prevalente a destra in età adolescenziale

146 C, no IS

