

Oloprosoencefalia

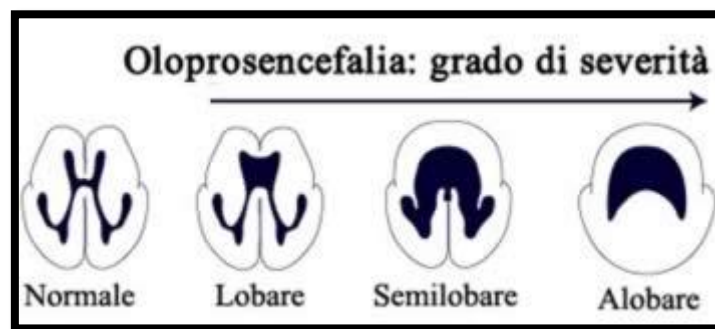
Definizione

È una malformazione cerebrale complessa dovuta all'incompleta o mancata scissione degli emisferi cerebrali per un difetto di induzione del mesenchima precordale. In particolare, è coinvolto il prosencefalo, la porzione rostrale del cervello in via sviluppo che, tra il 18° ed il 28° giorno di gestazione circa, si suddivide nelle due vescicole telencefaliche ed è coinvolto nella genesi delle strutture del viso.

Si tratta del difetto del prosencefalo più comune negli esseri umani, con una prevalenza di 1: 250 in epoca prenatale e di circa 1: 10.000 tra i bambini nati vivi.

Si identificano quattro quadri malformativi sulla base del grado di separazione del prosencefalo e in misura decrescente di gravità:

- Alobare
- Semilobare
- Lobare
- Sintelencefalia o variante interemisferica media (HPE)



Alobare

Si tratta della forma più grave con mancata separazione degli emisferi cerebrali ed è caratterizzata dalla presenza di una cavità monoventricolare (per l'anomalo sviluppo dei ventricoli laterali e del terzo ventricolo che confluiscono in un'unica cavità) e dalla fusione dei talami. Il corpo calloso, la falce cerebrale, i tratti ottici ed i bulbi olfattivi sono assenti.

Semilobare

Nella forma semilobare i talami non sono completamente fusi mentre i lobi frontale e parietale di sinistra e destra lo sono. Inoltre, la fessura interemisferica è presente solo posteriormente.

Lobare

È la variante meno grave per il maggior grado di separazione. Non vi è fusione dei talami ed i ventricoli laterali appaiono separati così come risultano parzialmente separati gli emisferi. Mancano il cavo del setto pellucido ed i tratti olfattivi mentre i lobi frontali, anteriormente, si fondono. Il corpo

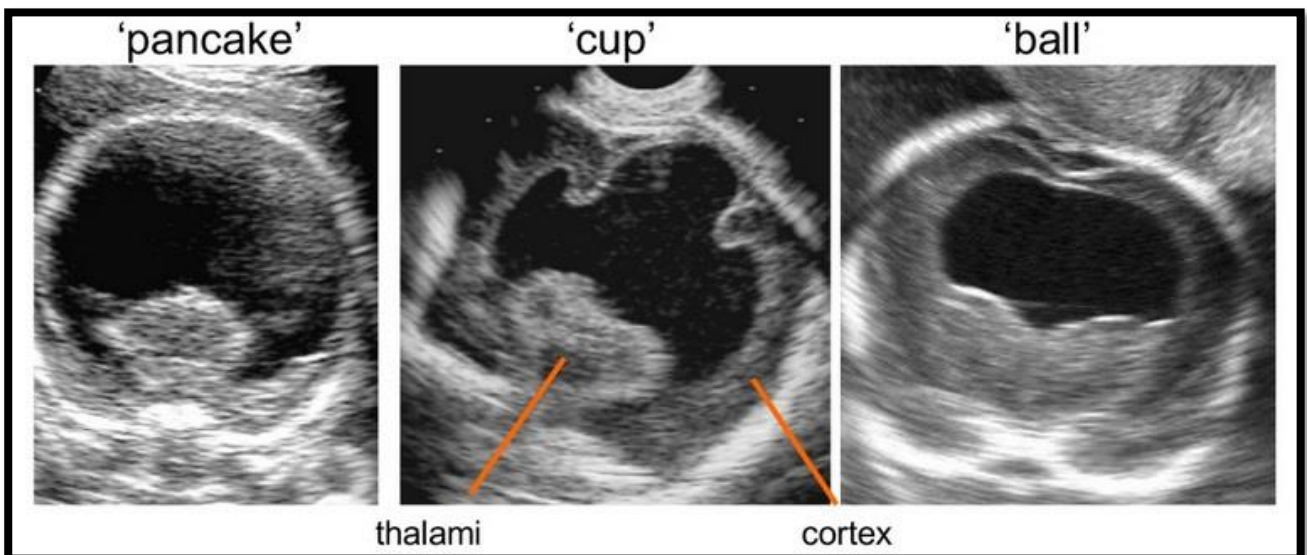
calloso è spesso presente nella forma lobare seppur ipoplasico e in forma parziale. Infine, il parenchima cerebrale presenta un certo grado di organizzazione, a differenza delle altre forme più gravi.

E' stata descritta, in un numero limitato di casi, una variante detta "setto-ottica" in cui la mancata separazione è localizzata nella regione settale e/o preottica del telencefalo, in assenza di una significativa fusione della neocorteccia frontale.

Sintencefalia o oloprosencefalia a variante interemisferica media

La fusione avviene prevalentemente a livello dei corpi dei ventricoli laterali mentre i corni frontali e posteriori sono relativamente ben sviluppati, con presenza del ginocchio e dello splenio del corpo calloso ma con mancanza o ipoplasia del corpo.

L'oloprosencefalia alobare e semilobare può essere ulteriormente suddivisa in tre forme, in base all'aspetto morfologico osservabile all'esame anatomopatologico:



- a) Nella forma "pancake" o "a panettone", l'esiguo mantello cerebrale residuo è appiattito alla base del cervello. Si osserva un sacco dorsale ampio.
- b) Nella forma "cup" o "a coppa", il mantello cerebrale è maggiormente rappresentato ma non riesce a circoscrivere il monoventricolo. Il sacco dorsale è più piccolo e sembra comunicare con il monoventricolo.
- c) Nella forma "ball" o "a palla", il mantello cerebrale copre completamente il monoventricolo. Può mancare il sacco dorsale. Alle anomalie del sistema nervoso centrale si possono associare anomalie mediane della faccia, di tipo ipoplasico o aplasico, dovute allo stesso difetto d'induzione del mesenchima precordale.

Le anomalie di sviluppo del prosencefalo sono generalmente associate ad anomalie facciali che, in ordine di severità, si distinguono in:

- Ciclopia: vi è un occhio singolo o occhi parzialmente divisi in un'unica orbita. In quest'ultimo caso può esserci la presenza di proboscide sopra la singola orbita.

- Etmocefalia: vi è ipotelorismo di grado severo con proboscide sita sopra le orbite.
- Cebocefalia: vi è ipotelorismo e il naso, a forma di proboscide con narice singola, è situato tra le orbite.
- Ipotelorismo
- Anoftalmia o microoftalmia
- Agenesia premascellare (o schisi mediana del labbro superiore) e ipotelorismo
- Labioschisi bilaterale

Tali malformazioni sono raramente presenti nelle forme lobari ed interemisferica mediana.

Oltre alle anomalie della linea mediana della faccia tra le anomalie associate si annoverano:

- Onfalocele
- Macrocefalia secondaria a idrocefalo
- Dandy-Walker
- Anomalie migrazione neuronale
- Malformazioni cardiache
- Malformazioni degli arti: piede torto, polidattilia post-assiale.

Segni ecografici

La diagnosi ecografica più precoce di oloprosencefalia, riportata in letteratura, è stata posta alla 10^a settimana di gestazione.

Nella forma alobare e semilobare si osservano:

- fusione completa o parziale dei talami
- ventricolo singolo che può assumere aspetto a falce o a ferro di cavallo
- sacco dorsale: può essere dimostrato sia in una scansione assiale condotta al di sopra dei talami che in una scansione coronale. La scansione coronale mette in evidenza il rapporto di continuità tra sacco dorsale e monovernicolo
- rilievo ippocampale: è un rigonfiamento che demarca il confine tra il sacco dorsale e la cavità ventricolare
- assenza del cavo del setto pellucido, del corpo calloso e della scissura interemisferica
- anomalie facciali di grado variabile
- ipotelorismo
- microcefalia

Nell'oloprosencefalia lobare si osservano:

- talami e ventricoli laterali presenti e separati
- assenza del cavo del setto pellucido

Color doppler: La scissione interemisferica è poco profonda anteriormente a causa della fusione dei lobi frontali e i rami dell'arteria cerebrale anteriore decorrono lungo la superficie del cervello dando origine ad un segno tipico che è stato denominato "serpente che striscia sotto il cranio".

TAC e RMN: confermano la diagnosi di oloprosencefalia e definiscono il sottotipo clinico, identificando le anomalie del sistema nervoso centrale associate.

Coexiste spesso ritardo di crescita intrauterino e anomalie del liquido amniotico.

La diagnosi differenziale deve essere posta con:

- Idranencefalia: i talami non sono fusi ed è spesso visibile il terzo ventricolo; Inoltre può essere presente una normale falce cerebrale
- Stenosi dell'acquedotto di Silvio: i ventricoli laterali sono ben distinti; il terzo ventricolo è dilatato
- Idrocefalia: i ventricoli laterali sono ben distinti, il terzo ventricolo è dilatato
- Schizencefalia
- Dandy-Walker: regolare anatomia delle strutture cerebrali sopratentoriali
- agenesia del corpo calloso: può essere confusa con l'oloprosencefalia lobare.

Nell'eziopatogenesi dell'oloprosencefalia rientrano:

- Fattori ambientali: il teratogeno più comune è il diabete mellito materno oltre all'alcol e all'acido retinoico. Le statine sembrerebbero essere dei fattori causali (in modelli animali, infatti, l'ipocolesterolemia si associa all'oloprosencefalia)
- Fattori citogenetici: il 25-50% degli individui con oloprosencefalia presenta un'alterazione Cromosomica, in particolare si è osservata una correlazione con la trisomia 18 e 13.

Anomalie molecolari:

HPE sindromica. Circa il 18% -25% degli individui con HPE hanno una variante patogena in un singolo gene che causa HPE sindromica.

- Autosomica dominante
 - Sindrome di Pallister Hall
 - Sindrome di Rubinstein taybi
 - Sindrome di Kallmann
 - La sindrome Martin (con piede torto, anomalie della colonna vertebrale)
 - La sindrome Steinfeld (con cardiopatia, colecisti assente, displasia renale, difetti radiali)
 - Sindrome di Hartsfield (con ectrodattilia)
- Autosomica recessiva
 - Sindrome di Opitz
 - Sindrome di Meckel
 - Sindrome di Genova (con craniosinostosi)

- Sindrome Lambotte (con microcefalia, la crescita prenatale ritardo, gli occhi ampiamente distanziati)
- Sindrome idroletale (con idrocefalo, polidattilia, e altre anomalie)

HPE non sindromica. Le forme non sindromiche di HPE sono ereditate in maniera autosomica dominante e i principali geni associati sono SHH, ZIC 2, SIX3, TGIF1.

Manifestazioni cliniche

- Ritardo nello sviluppo neuro cognitivo
- Crisi epilettiche
- Idrocefalia
- Difetti del tubo neurale
- Panipopituitarismo parziale o completo di uno o tutti gli ormoni dell'ipofisi anteriore e / o posteriore, anche se il diabete centrali insipido è di gran lunga la complicanza più comune
- Bassa statura e ritardo di crescita
- Difficoltà di alimentazione per ipotonia assiale, complicanze neurologiche e letargia. Spesso si verifica reflusso gastroesofageo, soffocamento e conati di vomito. I bambini con labio e/o palatoschisi hanno spesso ulteriori difficoltà con l'alimentazione orale.
- La polmonite da aspirazione può essere una complicanza di scarso coordinamento della deglutizione.

I trimestre: la diagnosi possibile a partire dalle 12 w utilizzando la via vaginale nelle forme più gravi (alobare).

III trimestre: consente di confermare la diagnosi e verificare l'eventuale insorgenza di anomalie associate, in primis microcefalia.

Prognosi: nella forma alobare e semilobare è estremamente scadente, mentre i casi diagnosticati in utero con oloprosencefalia lobare, pur avendo uno sviluppo neurologico scarso, sono di solito paucisintomatici.

Bibliografia

Barkovich JA : Congenital malformation of the brain and the skull. In Barkovich Ja (ed) : Pediatric neuroimaging, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2005

Barr M Jr, Cohen MM Jr, 1999: Holoprosencephaly survival and performance. Am J Med Genet 25;89(2):116-20.

Bernard JP, Drummond CL, Zaarour P, et al. 2002: A new clue to the parental diagnosis of lobar holoprosencephaly: The abnormal pathway of the anterior cerebral artery crawling under the skull. Ultrasound Obstet Gynecol 19:605,

Blaas HG, 2000: Holoprosencephaly at 10 weeks 2 days. *Ultrasound Obstet Gynecol* 15(1):86-7.

Blaas HG, Eik-Nes SH, Vainio T, Isaksen CV, 2000: Alobar holoprosencephaly at 9 weeks gestational age visualized by two- and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 15(1):62-5.

Blaas Hg, Eriksson AG, Salvesen KA, et al. 2002: Brains and face in holoprosencephaly: pre-end postnatal description of 30 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19:24.

C. Dubourg, Dott. C. Bendavid, Dott. L. Pasquier, Dott. C. Henry, Dott. S. Odent e Dott. V. David, 2007: Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2:8.

Hata T, Yanagihara T, Matsumoto M, Hanaoka U, Ueta M, et al, 2000: Three-dimensional sonographic features of fetal central nervous system anomaly. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79(8):635-9.

<http://pediatrics.med.ufl.edu/>

Keller K, McCune H, Williams C, Muenke M, 2000: Lobar holoprosencephaly in an infant born to a mother with classic phenylketonuria. *Am J Med Genet* 13;95(2):187-8.

Lai TH, Chang CH, Yu CH, Kuo PL, Chang FM, 2000: Prenatal diagnosis of alobar holoprosencephaly by two-dimensional and three-dimensional ultrasound. *Prenat Diagn* 20(5):400-3.

Leonard NJ, Tomkins DJ, Demianczuk N, 2000: Prenatal diagnosis of holoprosencephaly (HPE) in a fetus with a recombinant (18)dup(18q)inv(18)(p11.31q11.2)mat. *Prenat Diagn* 20(12):947-949.

Malinger G, Lev D, Kidron D, et al, 2005: Differential diagnosis in fetus with absent septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25:42.

Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L, Frias JL, 1998: Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in gestational diabetic mothers. *Am J Med Genet* 30;78(2):140-5.

Muenke M, Beachy PA, 2000: Genetics of ventral forebrain development and holoprosencephaly. *Curr Opin Genet Dev* 10(3):262-9.

Peebles DM, 1998: Holoprosencephaly. *Prenat Diagn* 18(5):477-80.

Rizzo N, Farina A, Pilu G, Di Luzio L, Pansini F, et al, 1999: Pattern analysis for ultrasound anomalies in fetuses with normal karyotype. *Am J Perinatol* 16(10):537-42.

Selden NS, 2000: Alobar holoprosencephaly. *Pediatr Neurosurg* 33(2):112.

Snijders RJ, Sebire NJ, Nayar R, Souka A, Nicolaidis KH, 1999: Increased nuchal translucency in trisomy 13 fetuses at 10-14 weeks of gestation. *Am J Med Genet* 17;86(3):205-7.

Tongsong T, Wanapirak C, Chanprapaph P, Siriengkul S, 1999: First trimester sonographic diagnosis of holoprosencephaly. *Int J Gynaecol Obstet* 66(2):165-9.

Turner CD, Silva S, Jeanty P, 1999: Prenatal diagnosis of alobar holoprosencephaly at 10 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13(5):360-2.

Wong HS, Lam YH, Tang MH, Cheung LW, Ng LK, Yan KW, 1999: First-trimester ultrasound diagnosis of holoprosencephaly: three case reports. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13(5):356-9.

Wong HS, Tang MH, Yan KW, Cheung LW, 1999: Histological findings in a case of alobar holoprosencephaly diagnosed at 10 weeks of pregnancy. *Prenat Diagn* 19(9):859-62.