

# CLASSIFICAZIONE DELLE MALFORMAZIONI DEL CERVELLETTO E DEL TRONCO-ENCEFALO

*Congenital brainstem and cerebellar malformations' classification*

G.M. Di Marzio<sup>1</sup>  
 G. Abbracciavento<sup>1</sup>  
 S. D'Arrigo<sup>2</sup>  
 R. Romaniello<sup>3</sup>  
 R. Borgatti<sup>3</sup>  
 E.M. Valente<sup>4</sup>  
 V. Leuzzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Umberto I, Università Sapienza Roma; <sup>2</sup> Dipartimento di Neurologia dello Sviluppo, IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano; <sup>3</sup> Dipartimento di Neuroriabilitazione Infantile, IRCCS "Eugenio Medea", Bosisio Parini; <sup>3</sup> IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza-Istituto Mendel, Roma; <sup>4</sup> Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgia Pediatrica, Università di Messina

## RIASSUNTO

Con l'avanzamento delle tecniche di *neuroimaging* si è assistito a un incremento degli studi sulle malformazioni cerebellari e del tronco-encefalo (CBCD), la cui incidenza è stimata in 1 su 5000 nati vivi. La mortalità infantile dei bambini con tali malformazioni varia dal 10 al 66%, mentre la frequenza di disabilità dei bambini che sopravvivono varia dal 45 al 100%. Rimane ancora difficoltoso l'inquadramento nosografico, la definizione di un appropriato *work-up* diagnostico, la definizione dei criteri prognostici a lungo termine. La diagnosi prenatale di malformazione delle CBCD è causa di interruzione volontaria di gravidanza nel 80% dei casi.

Numerosi studi hanno focalizzato l'attenzione sulle malformazioni cerebellari, in particolare per quanto concerne gli aspetti epidemiologici, clinici, neuroradiologici e genetici. Si è tentato di correlare genotipo-fenotipo clinico e neuroradiologico nonché alcune malformazioni cerebellari con specifici pattern neuropsicologici e comportamentali.

La classificazione delle CBCD rimane controversa a causa della complessità dell'argomento e della parziale conoscenza dei meccanismi eziopatogenetici responsabili di queste malformazioni.

Ci proponiamo di sintetizzare in questa *review* le attuali conoscenze sulle malformazioni della fossa cranica posteriore basandoci su criteri genetici e quindi considerando le forme a trasmissione mendeliana e quelle sporadiche. Saranno analizzati fenotipo clinico e caratteristiche neuroradiologiche.

## SUMMARY

*Recent advances in neuroimaging increased interest and understanding of developmental disorders of the midbrain and hindbrain. Furthermore, the number of studies about congenital brainstem and cerebellar malformations (CBCD) have increased.*

*The incidence of posterior fossa malformations diagnosed in the newborn period is estimated to be 1 out of every 5000 live births. Infant mortality ranges from 10 to 66%, while the survivors' disability runs from 45 to 100%. Diagnosis, clinical management and the definition of the long-term prognosis still remain difficult. Up to 80% of parents choose to terminate their pregnancy after a prenatal diagnosis of a cerebellar malformation.*

*Many previous studies focused on CBCD, in relation to epidemiological, clinical, neurological and genetics aspects. On one hand they connect genotype-phenotype with neuroimaging to guide the diagnosis and the genetic study based on the phenotype and the magnetic resonance imaging. On the other hand they advance diagnostic flow-charts and connect specific malformations with neuropsychological and behavioural patterns (to provide additional criteria for the recognition of clinical disorder and allow a better understanding of the psychological and educational needs of children with such malformations).*

*There is no international classification of CBCD accepted yet because of the complexity of the subject and the lack of knowledge of the pathogenic mechanisms.*

*We are going to define the current knowledge on some of the posterior fossa malformations depending on the law of inheritance, by dividing those with clear Mendelian transmission from the sporadic forms, which are likely to be caused by the onset of de novo mutations during gametogenesis.*

### PAROLE CHIAVE

Classificazione malformazioni cerebellari -  
 Tipo di eredità - RMN

### KEY WORDS

Cerebellar malformations classification -  
 Laws of inheritance - MRI

## CLASSIFICAZIONE DELLE MALFORMAZIONI DEL CERVELLETTO E DEL TRONCO-ENCEFALO

Le classificazioni proposte in questi anni, prima da Patel e Barkovich (2002) <sup>1</sup> e poi da Parisi e Dobyns (2003) <sup>2</sup>, ben rappresentano la complessità di inquadramento diagnostico-molecolare delle malformazioni cerebellari. Nella prima classificazione proposta, si fa distinzione tra ipoplasia cerebellare (difetto di formazione: cervelletto piccolo e solchi di larghezza normale) e displasia cerebellare (difetto di sviluppo: displasia cerebellare con eterotopia di sostanza grigia). Nell'ambito di tali anomalie vengono ulteriormente distinte le forme focali (vermiane o emisferiche) in contrapposizione a quelle generalizzate o diffuse e le forme isolate o in alternativa quelle associate ad altre malformazioni infra- o sovratentoriali. Tale classificazione si basa su una precedente distinzione fatta da Barkovich (2000) in cui veniva usato il termine atrofia cerebellare per riferirsi ad un cervelletto piccolo con diminuita foliazione e scissure cerebellari allargate o con progressiva perdita di volume, e ipoplasia cerebellare per indicare un cervelletto piccolo, ma con scissure e fessurazione paragonabili alla normale foliazione. Una seconda classificazione (Parisi e Dobyns (2003) <sup>2</sup>) invece si basa sull'epoca embriologica di insorgenza della malformazione e sulle strutture encefaliche coinvolte.

Nuove scoperte nel campo della neuro-embriologia, della genetica molecolare e le moderne tecniche di neuro-immagine, hanno permesso un maggiore studio e approfondimento delle malformazioni sopra e infra-tentoriali, sia come anomalie isolate sia all'interno di quadri sindromici malformativi. Recentemente Barkovich <sup>3</sup> ha proposto una nuova classificazione delle malformazioni del mesencefalo e del romboencefalo integrando le recenti acquisizioni in campo neuro-embriologico e genetico.

Le principali categorie proposte sono:

- malformazioni secondarie a difetti nello sviluppo precoce antero-posteriore e dorso-ventrale, o a *misspecification* delle zone germinali sopra e infra-tentoriali;
- malformazioni associate a difetti generalizzati tardivi dello sviluppo a carico di cervello e cervelletto (con patogenesi in parte sconosciuta);
- malformazioni focali cerebrali che interessano corteccia e cervelletto (con patogenesi parzialmente o largamente sconosciuta, incluse proliferazione locale, specializzazione e migrazione assonale);
- combinazione di ipoplasia e atrofia da ricondurre a presunto disordine degenerativo a esordio prenatale.

Tuttavia, le classificazioni proposte presentano un'importante limitazione legata alla scarsa conoscenza dei meccanismi patogenetici implicati nel determinismo della malformazione cerebellare; inoltre non esiste ancora un *consensus* sul sistema classificativo più idoneo ad inquadrare le CBCD, sia nella pratica clinica sia ai fini dell'attività di ricerca. Un importante contributo in questo senso è stato fornito dall'identificazione, negli ultimi anni, di numerosi geni responsabili di almeno tre forme distinte di CBCD con trasmissione ereditaria di tipo mendeliano, la Sindrome di Joubert e le "condizioni correlate alla sindrome di Joubert" (JSRD), le Ipoplasie Ponto-Cerebellari (PCH) e l'ipoplasia cerebellare globale *X-linked*. Le attuali correlazioni genotipo-fenotipo nelle CBCD sono però limitate dal numero, ancora parziale, di geni noti e dall'estrema variabilità fenotipica associata a mutazioni nello stesso gene. È importante sottolineare che gli studi di correlazione genotipo-fenotipo contribuiscono in modo significativo all'espansione delle conoscenze della patologia in termini patogenetici, anche se ancora in modo parziale, e alla cura del paziente. La conoscenza delle basi genetiche di queste malformazioni rende possibile, inoltre, la consulenza genetica e la diagnosi genetica prenatale.

## DESCRIZIONE DELLE MALFORMAZIONI DEL CERVELLETTO E DEL TRONCO-ENCEFALO

### CBCD A TRASMISSIONE MENDELIANA

#### Forme autosomiche recessive

#### *Sindrome di Joubert e condizioni correlate (JSRD)*

La sindrome di Joubert (JS) è la più frequente CBCD a eredità autosomica recessiva con una prevalenza di 1:100.000 indipendentemente dal sesso. È stata descritta per la prima volta nel 1968 dalla dottoressa Marie Joubert che ha riportato quattro fratelli (3 ma-

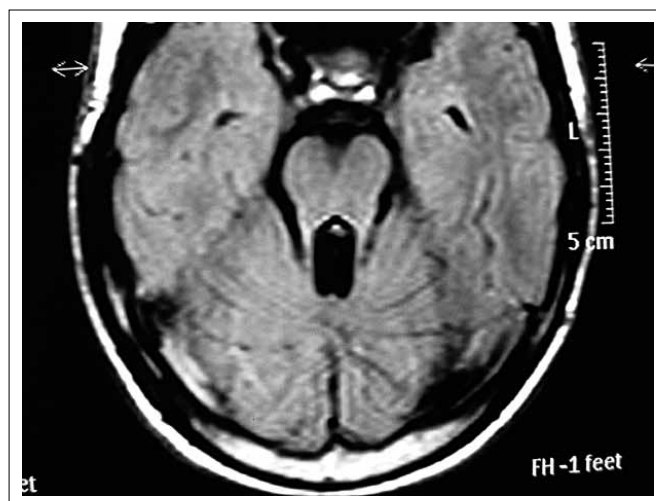
schì, 1 femmina) in cui l'agenesia parziale o totale del verme cerebellare si associava a ritardo psicomotorio, atassia, alterazione della motilità oculare e disturbi centrali del respiro nei primi mesi di vita<sup>4</sup>. Patognomonico della JS è oggi considerato il segno del dente molare (*Molar Tooth Sign*, MTS), una malformazione del tronco-encefalo e del cervelletto che ricorda la forma di un dente alle immagini assiali di RMN a livello della giunzione ponto-mesencefalica. L'MTS è definito dalla presenza di:

- 1) ipo-displasia vermiana;
- 2) fossa interpeduncolare approfondita;
- 3) peduncoli cerebellari superiori ispessiti e orizzontalizzati, con assenza della fisiologica decussazione (Fig. 1).

La malattia spesso si presenta alla nascita e nel periodo neonatale con ipotonia, e anomalie del ritmo respiratorio (tachipnea episodica e/o apnea), mentre più tardivamente si manifesta un complesso disturbo della motilità oculare indicato con il termine di aprassia oculomotora. Mentre l'alterazione del ritmo respiratorio tende a migliorare fino a scomparire entro il primo anno di vita, l'ipotonia persiste e si associa a ritardo (psico) motorio e/o atassia cerebellare. L'alterazione della motilità oculare è riportata nel 42-77% dei casi<sup>5</sup> ed è caratterizzata da un'alterazione del sistema saccadico e di inseguimento visivo con movimenti compensatori del capo. Possono essere presenti anche strabismo, nistagmo orizzontale e rotatorio, e ptosi palpebrale.

Il ritardo delle acquisizioni psicomotorie, riportato in tutti i casi, è di gravità variabile. Si rende evidente già dai primi mesi di vita con il ritardo nell'acquisizione del controllo del tronco e successivamente della deambulazione autonoma e del linguaggio. Le competenze linguistiche sono compromesse in tutti gli affetti; alcuni studi riportano un disturbo di tipo espressivo, della fluenza verbale e del vocabolario<sup>6</sup>, altri descrivono un disturbo sia delle competenze ricettive sia di quelle espressive<sup>7</sup> associato ad un'aprassia verbale e linguale in alcuni casi<sup>7</sup>.

Il ritardo mentale è frequente e talora grave<sup>6</sup>, ma vi sono anche soggetti con funzionamento intellettuale normale<sup>8</sup>, in cui si è giunti alla diagnosi in seguito all'identificazione di altri affetti nell'ambito della stessa famiglia.



**Fig. 1.** Sequenza RMN di un paziente con la sindrome di Joubert che presenta il classico segno del dente molare.

Le difficoltà comportamentali includono: aggressività ed iperattività, impulsività e *temper tantrums*<sup>9</sup>, tratti autistici. Poretti e collaboratori (2009)<sup>8</sup>, hanno descritto una ragazza affetta da JS con un quadro clinico caratterizzato da minime difficoltà di organizzazione visuospatiale e delle funzioni esecutive con QI normale. In altri casi viene riportata una costellazione di sintomi affettivi e cognitivi che evocano la diagnosi di sindrome cognitivo-affettiva cerebellare. Con questo termine si definisce una sindrome caratterizzata da disturbi delle funzioni esecutive, ridotto orientamento spaziale, cambiamento di personalità e disturbo del linguaggio, in pazienti con lesioni cerebrali confinate al cervelletto. Inoltre è stata rilevata una marcata variabilità intrafamiliarità da diversi autori<sup>10</sup>.

Allo stato attuale la JS può essere considerata come uno spettro di condizioni definite dall'acronimo "patologie correlate alla sindrome di Joubert" (JSRD) che, pur differenziandosi relativamente al quadro clinico, condividono il segno peculiare dell'MTS alla risonanza magnetica dell'encefalo. Oltre ai sintomi/segni neurologici, il fenotipo clinico delle JSRD può includere alterazioni oculari (distrofia retinica, amaurosi congenita di Leber, coloboma retinico o corioideo), patologia renale progressiva (fino al 30% dei casi, è compresa la displasia cistica e la nefronoftisi), fibrosi epatica congenita (in circa il 6%, spesso si manifesta

solo con aumento degli enzimi epatici e/o epato/splenomegalia), anomalie dell'apparato scheletrico (soprattutto polidattilia nel 16% dei casi).

Oltre all'MTS nella JS possono essere presenti altre anomalie del sistema nervoso, come agenesia del corpo calloso, ipoplasia del tronco-encefalo, ritardo di mielinizzazione, ma anche difetti di migrazione e di organizzazione corticale. I soggetti con malformazioni corticali presentano un'alta incidenza di epilessia che solitamente non è una caratteristica della JS<sup>11</sup>.

La prognosi e l'aspettativa di vita sono variabili ed in parte connesse al grado di compromissione degli altri organi/apparati; la morte è riportata in circa il 10% dei pazienti entro il primo giorno di vita ed in circa il 30% entro un anno ed è dovuta in molti casi ad un processo infettivo (infezione sistemica o polmonite *ab ingestis*), conseguenza del disturbo respiratorio.

Alla eterogeneità clinica si associa una marcata eterogeneità genetica. Allo stato attuale sono stati identificati 10 geni responsabili: *JBTS1/INPP5E* (9q34), *JBTS2/TMEM216* (11q12), *JBTS3/AHI1* (6q23), *JBTS4/NPHP1* (2q13), *JBTS5/CEP290* (12q21), *JBTS6/TMEM67* (8q22), *JBTS7/RPGRIP1L* (16q12), *JBTS8/ARL13B* (3p12.3-q12.3), *JBTS9/CC2D2A* (4p15), *JBTS10/OFD1* (Xp22). Tutti questi geni codificano per proteine costitutive dell'apparato del cilio primario, una struttura simile a una piccola antenna presente sulla superficie della maggior parte delle cellule dell'organismo, che a livello del tessuto nervoso interviene nella proliferazione dei neuroni e nella migrazione degli assoni durante lo sviluppo del sistema nervoso centrale, nello sviluppo e nel funzionamento dei fotorecettori della retina, dei neuroni, delle cellule dei tubuli renali e dei dotti biliari. Per tale motivo, le JSRD sono definite "ciliopatie". Il gene *CEP290*, che codifica per una proteina del centrosoma, è stato trovato mutato in 13 famiglie con JSRD (12). Recentemente, in 265 pazienti con JSRD, sono state riscontrate 33 diverse mutazioni a carico del gene *TMEM67*, che codifica per una proteina transmembrana chiamata Meckelina. Inoltre mutazioni del gene *TMEM216*, proteina transmembrana localizzata alla base del cilio primario che forma un complesso con la Meckelina, sono state riconosciute causa di *Meckel Syndrome* (*MKS2*) e di JS (*JBTS2*)<sup>13</sup>.

In base al coinvolgimento dei vari organi/apparati, è stata proposta una nuova classificazione in cui si distinguono sei sottotipi: JS pura, JS con difetto oculare, JS con difetto renale, JS con difetto oculo-renale, JS con difetto epatico, JS con difetto orofaciadigitale<sup>11</sup>. In tale classificazione, il fenotipo neurologico della JS unitamente all'MTS rappresentano gli unici criteri obbligatori per la diagnosi di JSRD (criteri primari). Tale classificazione offre il vantaggio di consentire più semplici correlazioni genotipo-fenotipo, facilitando la selezione di pazienti ed il raggruppamento di essi per gli studi genetici.

La diagnosi prenatale è possibile con gli esami molecolari, l'ultrasonografia e la risonanza magnetica fetale. Sono disponibili test genetici per le famiglie nelle quali sono state identificate entrambe le mutazioni patogenetiche in un probando. Il rischio di avere un figlio affetto nelle gravidanze successive è del 25%, ma, considerata l'estrema variabilità fenotipica, anche intrafamiliare, è difficile prevederne il fenotipo e la fascia di gravità.

### **Ipoplasia ponto-cerebellare**

Le ipoplasie ponto-cerebellare sono un gruppo di sindromi neurodegenerative autosomiche recessive a esordio prenatale che si caratterizzano clinicamente da grave ritardo mentale e microcefalia progressiva, anatomicamente da ipoplasia cerebellare associata a una componente di atrofia più o meno evidente e ipoplasia del ponte. Anomalie sopratentoriali associate possono essere una variabile atrofia corticale, ventricolomegalia e microcefalia<sup>14</sup> (Fig. 2).

Sulla base di segni e sintomi associati si distinguono sette forme<sup>14</sup>:

- PCH1: è caratterizzata dall'associazione con la perdita dei motoneuroni del midollo spinale. Si manifesta con insufficienza respiratoria neonatale, contratture congenite, difficoltà di alimentazione, e determina la morte entro il primo anno di vita. È stato riportata la mutazione del gene *VRK1* (*vaccinia-related kinase 1 gene*) in una famiglia con una variante lieve di PCH1;
- PCH2: si presenta nel periodo neonatale con microcefalia importante e progressiva, epilessia generalizzata, disturbi del movimento a carattere coreico e distonico e grave ritardo mentale. In aggiunta ad una gravissima ipoplasia/atrofia vermiana ed



**Fig. 2.** Sequenze RMN di pazienti con PCH (della casistica del progetto Difetti Congeniti del Cervelletto e del Troncoencefalo CBCD, Unità di neurogenetica Istituto CSS-Mendel Roma).

In entrambe i casi: estrema ipoplasia vermiana ed emisferica con dilatazione della cisterna magna.

emisferica, si osserva frammentazione del nucleo dentato. Si associa a mutazioni del gene *TSEN54* (*transfer RNA splicing endonuclease subunit gene*);

- PCH3: è associata ad un quadro clinico complesso che comprende microcefalia, epilessia, spasticità, ritardo mentale, atrofia ottica e bassa statura. È mappato sul cromosoma 7q;
- PCH4: (ipoplasia olivo-ponto-cerebellare) è un'encefalopatia infantile grave che determina precocemente la morte per insufficienza respiratoria. I sintomi possono essere anche prenatali, come il polioidroamnios e le contratture. Tipiche sono i nuclei olivari inferiori a forma di C. Come la PCH2, la malattia origina da mutazioni del gene *TSEN54*;
- PCH5: è una grave ipotrofia vermiana con tasso di mortalità elevato e probabili manifestazioni convulsive intrauterine. Anche per la PCH5 sono state riportate mutazione del gene *TSEN54*;

- PCH6: è un'encefalopatia infantile progressiva grave con difetto della catena respiratoria, edema, ipsaritmia, atrofia ottica. Sono state riscontrate mutazioni del gene *RARS2* (*nuclear encoder mitochondrial arginyl transfer RNA synthetase gene*);
- PCH7: tale sottogruppo nasce dall'osservazione di un singolo neonato con anomalie genitali, quali criptorchidismo e micropene. Con la crescita si manifestavano i sintomi classici della PCH associati ad una degenerazione del tessuto del pene. Il bambino è deceduto all'età di cinque anni.

Da notare è che una mutazione di *TSEN54* causa circa il 90% dei casi di PCH tipo 2 e il 100% dei casi sinora testati di PCH tipo 4 (15). Inoltre sono state trovate mutazioni di *TSEN54*, *TSEN34*, *TSEN15* e *TSEN2* che codificano per *tRNA splicing proteins*<sup>15</sup>. Infine, il gruppo di Namavar ha descritto un pattern malformativo definito dal termine *dragonfly*, caratterizzato da emisferi cerebellari appiattiti e di volume fortemente ridotto con verme relativamente risparmiato, associato a mutazioni del gene *TSEN54*<sup>14</sup>.

### CBCD legate al cromosoma X

#### *Ipoplasia cerebellare da deficit del gene dell'Oligofrenina*

L'ipoplasia cerebellare globale *X-linked* è un'atassia congenita associata a ritardo mentale ed è causata da mutazione del gene *OPHN1*, che codifica per la proteina oligofrenina ed è stato identificato da Billuart e collaboratori, nel 1998<sup>16</sup>, in una famiglia con 4 maschi affetti (e 7 femmine portatrici). Il fenotipo comprendeva ritardo mentale, strabismo ed epilessia in associazione a una disgenesia cerebellare alla risonanza magnetica. La scoperta del gene ha permesso di identificare nuove famiglie e di caratterizzare meglio il fenotipo. Allo stato attuale sono riportati circa 50 casi, con un'eterogeneità clinica anche all'interno della stessa famiglia.

Il ritardo mentale è variabile, con un QI compreso tra 28 e 75<sup>17</sup>, e si associa a un importante deficit delle competenze linguistiche e talora assenza di linguaggio espressivo<sup>17</sup>. Segni cerebellari quali, atassia, adiadococinesia, dismetria, alterazione della motilità oculare, tremore non costituiscono un elemento costante. I dismorfismi, quando presenti, sono lievi e più evi-



denti nei soggetti più grandi: fronte prominente, orecchie grandi, ipotelorismo, faccia allungata, filtro corto, microcefalia<sup>49 48</sup>, alta statura e macrocefalia<sup>17</sup>.

Le neuroimmagini evidenziano un'ipoplasia cerebellare di grado variabile e una ventricolomegalia, talora associate ad altre malformazioni del sistema nervoso: megacisterna magna<sup>17</sup>, atrofia corticale<sup>17 18</sup>, ipoplasia del nucleo caudato.

Secondo il pattern di eredità *X-linked*, il fenotipo classico della sindrome di deficit di OPHN1 è abitualmente riscontrato nei maschi, mentre le femmine portatrici generalmente presentano fenotipo normale o più lieve e vengono diagnosticate in seguito all'individuazione di maschi appartenenti allo stesso nucleo familiare<sup>18</sup> o al riscontro di riarrangiamenti cromosomici. Nella famiglia riportata da Bergman e collaboratori (2003)<sup>19</sup>, la diagnosi nei maschi affetti da ritardo mentale ha consentito di individuare le femmine portatrici: una figlia presentava strabismo e lievi difficoltà di apprendimento (QI pari a 75); la mamma, uno strabismo (QI di 118). La risonanza magnetica evidenziava un'ipoplasia cerebellare associata a un'atrofia frontotemporale nei maschi (senza segni di progressività ai successivi controlli), e assenza di alterazioni nei genitori e nella figlia.

L'OPHN1 è espressa in tutti i tessuti, ma in misura maggiore nel sistema nervoso, ove è presente a livello pre e post-sinaptico con due funzioni diverse: a livello pre-sinaptico interverrebbe nell'endocitosi delle vescicole sinaptiche e a livello post-sinaptico sarebbe coinvolta nella morfogenesi delle spine dendritiche. Il topo *knock-out* per OPHN1 presenta iperattività, deficit di memoria spaziale e del comportamento sociale associati a una riduzione della lunghezza delle spine dendritiche. L'ipotesi patogenetica del ritardo mentale nel deficit di OPHN1 è legata alla funzione delle Rho GTPasi; studi *in vitro* hanno evidenziato che l'OPHN1 stimola l'attività GTPasi delle proteine Rho<sup>16</sup>. La famiglia delle Rho GTPasi è costituita da proteine regolatrici che modulano la polimerizzazione dell'actina (con azione quindi sul citoscheletro) e regolano la formazione dei dendriti e la morfogenesi dei filopodia e delle spine dendritiche<sup>16</sup>. Inoltre, dati recenti dimostrano che la famiglia delle proteine Rho GTPasi ha un ruolo chiave nella regolazione dell'orientamento degli assoni ("*axon guidance*"). Le Rho-GTPasi sono anche regolatori della connettività sinaptica. Il riscontro

nell'ambito del ritardo mentale *X-linked* di almeno sei geni che codificano per proteine coinvolte nella regolazione delle Rho GTPasi suggerisce il ruolo cruciale delle Rho nelle funzioni cognitive. La dimensione e la densità delle spine dendritiche sono implicate nei meccanismi di plasticità sinaptica e dell'apprendimento e modificazioni di esse sono riportate in molte condizioni genetiche associate a ritardo mentale (sindrome del X fragile, sindrome di Rett, etc).

### ***Ipoplasia del cervelletto e del tronco-encefalo da deficit del gene della serin-chinasi calcio-calmodulina dipendente***

Questa forma è caratterizzata da malformazione del cervelletto e del tronco-encefalo *X-linked* associata a ritardo mentale e causata da mutazioni del gene *CASK*, che codifica per una serin-chinasi di membrana localizzata nelle sinapsi. È stata descritta per la prima volta da Najm e collaboratori (2008)<sup>20</sup> in cinque soggetti, 4 femmine e un maschio. Una delle bambine era affetta da microcefalia, ritardo mentale grave e ipoacusia neurosensoriale. Alla risonanza si presentava con ipoplasia cerebellare, assottigliamento del tronco-encefalo e micropoligiria della corteccia cerebellare. Le altre bambine riportate avevano un fenotipo simile, il maschio è deceduto in seconda settimana di vita.

Il fenotipo è eterogeneo e comprende sia forme di ritardo mentale di grado lieve e non sindromico che forme di ritardo mentale grave associato a microcefalia e dismorfismi facciali. In particolare viene riportato che mutazioni del gene *CASK* sono associate a fenotipi gravi nelle femmine, come il primo descritto, e fenotipi lievi nei maschi con manifestazioni cliniche sfumate e aspecifiche. La differenza di espressione tra i due sessi potrebbe essere una conseguenza del fatto che una mutazione missenso in emizigosi nei maschi determina un fenotipo più lieve rispetto a quello dovuto a mutazioni troncanti, che portano ad un fenotipo grave nelle femmine e morte nel maschio nel periodo neonatale o prenatale. Recentemente mutazioni del gene *CASK* sono state trovate in bambini di sesso maschile affetti da ritardo mentale e nistagmo.

Il gene *CASK* codifica per una proteina serin-chinasi calcio-calmodulina dipendente che appartiene alla famiglia della MAGUK (guanilato chinasi associate alla membrana), coinvolte nei meccanismi di regolazione

della neurotrasmissione ed essenziali nella formazione, mantenimento e plasticità delle sinapsi glutamatergiche. Inoltre è in grado di entrare nel nucleo dei neuroni e interagire con *Tbr1* (*T-brian-1*), un fattore di trascrizione T-box, attivando l'espressione di geni coinvolti nello sviluppo neurale, come la reelina (RELN), coinvolta nello sviluppo della corteccia cerebrale. La reazione a cascata CASK-Tbr1-RELN è fondamentale per lo sviluppo delle strutture cerebrali, cerebellari e tronco-encefaliche <sup>21</sup>.

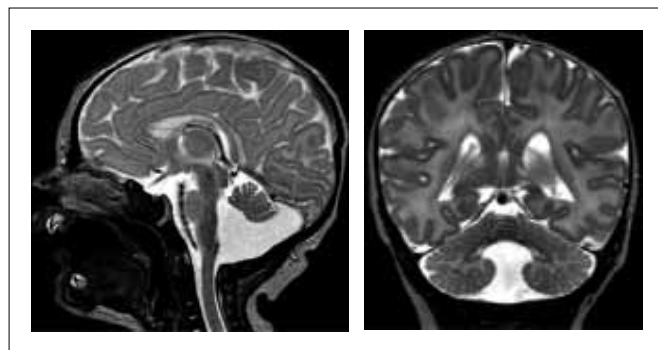
### CBCD IN PAZIENTI SPORADICI

#### *Sindrome di Dandy-Walker*

La malformazione di Dandy Walker (DWM) è stata riportata per la prima volta da Suten nel 1887 ed è stata meglio definita da Dandy e Blackfan nel 1914 <sup>22</sup> e da Taggart e Walker nel 1942 <sup>23</sup>. Rappresenta l'alterazione cerebellare congenita più comune, riportata in 1/25000-35000 nati e comprende: 1) ipoplasia/agenesia e rotazione del verme cerebellare; 2) dilatazione cistica del IV ventricolo; 3) ampliamento della fossa posteriore con innalzamento del tentorio (Fig. 3).

A seconda del grado di coinvolgimento del verme cerebellare si distinguono DWM, *Dandy Walker Variant* (DWW), *Megacisterna Magna* e *tasca di Blake*; in queste due ultime condizioni il verme e gli emisferi cerebellari sono normali, nella DWW il verme cerebellare è lievemente ipoplasico. Non essendoci una separazione netta tra la DWM e le sue varianti, si è ipotizzata la presenza di un *continuum* di anomalie della fossa cranica posteriore - dalla megacisterna magna alla malformazione completa - che condividono la medesima patogenesi, e per il quale è stato proposto il nome di *Dandy Walker Complex* (DWC) <sup>24</sup>.

Generalmente la DWM viene diagnosticata nel periodo prenatale, attraverso l'ecografia transvaginale, nella prima infanzia a seguito dei sintomi dell'idrocefalo (aumento della circonferenza cranica, letargia, vomito ed irritabilità), riportato fino all'80% dei casi <sup>2</sup>, e/o per il ritardo di sviluppo. Lo spettro fenotipico è ampio e si estende da uno sviluppo normale al ritardo mentale con ritardo motorio e/o globale dello sviluppo, ipotonia neonatale, atassia e nistagmo, riportati fino al 50% dei casi.



**Fig. 3.** Sequenze RMN di un paziente con malformazione di Dandy-Walker: cervelletto piccolo e dilatazione cistica del IV ventricolo in comunicazione con la fossa cranica posteriore e innalzamento del tentorio (della casistica del progetto Difetti Congeniti del Cervelletto e del Tronco-encefalo CBCD, Unità di neurogenetica Istituto CSS-Mendel Roma).

La DWM può presentarsi in associazione ad altre malformazioni del sistema nervoso, come l'agenesia/ipoplasia del corpo calloso, riportata tra il 10 ed il 17% dei casi <sup>2</sup>, e/o anomalie sistemiche, come cardiopatie, anomalie gastro-enteriche, genito-urinarie, dimorfismi facciali <sup>25</sup> che ne compromettono la prognosi e che vengono riscontrate fino al 44% dei soggetti con DWM.

È incerto se la DWM sia la conseguenza di un'atresia dei *foramen* di Luschka e di Magendie o piuttosto la conseguenza di un'anomalia di sviluppo del IV ventricolo. Questa ipotesi è supportata dal fatto che molti degli apparati, le cui malformazioni risultano spesso associate alla DWM, si sviluppano prima dell'apertura dei forami.

Recentemente è stata identificata una regione critica sul cromosoma 3q associata alla DWM, comprendente i geni *Zic-1* e *Zic-4*. Il fenotipo neuroradiologico associato alla del3q24 era molto variabile, non correlato con l'estensione della delezione e comprendeva, oltre alla DWM classica, anche forme di ipoplasia vermiana (CVH). Di conseguenza, è stato ipotizzato che l'CVH può rientrare nello spettro fenotipo della DWM e condividere la medesima patogenesi <sup>26</sup>. I geni *Zic-1* e *Zic-4* appartengono alla famiglia di *zinc-finger in the cerebellum* che comprende 5 geni *Zic*, identificati sia nell'uomo che nel topo ed essen-

ziali in molti processi di sviluppo, in particolare: la differenziazione dell'ectoderma in neuroectoderma, la formazione del tubo neurale, lo sviluppo cerebrale, la formazione del *folium* cerebellare, la direzione degli assoni delle cellule retiniche<sup>70</sup>.

Nuove mutazioni sono state trovate a carico del gene *Foxc-1*<sup>27</sup>. Sono stati identificati 18 pazienti, di cui 12 con delezioni e 6 con duplicazioni della regione 6p25.3, associavano ad una malformazione della fossa posteriore, come l'ipoplasia del verme cerebellare (CVH), la megacisterna magna (MCM) e la DWM. Si riscontrava una correlazione tra il quadro clinico malformativo e l'estensione o il tipo di alterazione genetica. Infatti, i soggetti portatori di una delezione ampia, che coinvolgeva almeno 6 geni, avevano un fenotipo neuroradiologico più grave di quelli con una delezione più piccola, mentre i soggetti portatori di duplicazione presentavano MCM o lieve CVH. Questo può suggerire che ci sono più geni, oltre a *Foxc-1*, presenti nella regione critica, la cui presenza risulta necessaria per un corretto sviluppo cerebellare. Inoltre mutazioni di tale gene può avvalorare l'ipotesi che queste malformazioni possano essere causate, durante l'embriogenesi, da un difetto dell'interazione mesenchima-neuroepitelio<sup>27,3</sup>. Infatti, il gene *Foxc-1* è ampiamente espresso nei tessuti mesenchimali e quindi nel mesenchima della fossa posteriore adiacente al cervelletto, e codifica per un fattore di trascrizione *forkhead1* coinvolto in molti processi di sviluppo dei tessuti di origine mesenchimale.

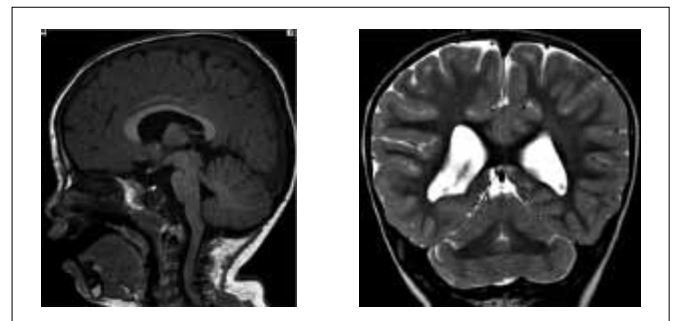
### Romboencefalosinapsi

La romboencefalosinapsi (RES) è stata descritta da Obersteiner nel 1914<sup>28</sup> in seguito ad un esame autoptico in un paziente di 28 anni morto per cause accidentali senza apparenti deficit neurologici. La malformazione è caratterizzata da una ipo/agenesia del verme cerebellare associata ad una fusione degli emisferi cerebellari, del nucleo dentato e dei peduncoli cerebellari superiori. Alla risonanza magnetica dell'encefalo, l'aspetto malformativo risulta evidente nelle immagini coronali, per la presenza di un orientamento orizzontalizzato dei folia cerebellari, e nelle immagini assiali per un aspetto a "diamante" del IV ventricolo<sup>29</sup> (Fig. 4).

La prevalenza stimata è del 0,13% nella popolazione generale. Sembra essere una condizione sporadica, benché la presenza di bambini nati da genitori consanguinei abbia fatto ipotizzare una trasmissione autosomica recessiva<sup>30</sup>.

Il fenotipo è ampio ed eterogeneo e comprende epilessia, atassia, spasticità, ritardo mentale, ma la RES è stata descritta anche in individui con normali funzioni cognitive<sup>8,31</sup> e nel corso di disturbi psichiatrici, come depressione e disturbo ossessivo-compulsivo<sup>28</sup>. La prognosi è connessa al possibile coinvolgimento di altri organi/apparati, come le alterazioni muscolo-scheletriche, respiratorie, gastrointestinali, genitourinarie, ma soprattutto alla presenza e all'entità delle anomalie sovratentoriali, tra le quali risultano più frequenti la ventricolomegalia, secondaria ad una stenosi dell'acquedotto di Silvio, la disgenesia del corpo calloso e la agenesia del setto pellicido.

Si ritiene che la RES sia la conseguenza di un'alterazione di sviluppo del cervelletto durante il terzo mese di gestazione, ma il meccanismo non è ben conosciuto; una delle teorie più accreditate ipotizza che una mancata differenziazione del verme cerebellare influisca sulla non-divisione degli emisferi. Si ipotizza che la RES derivi da un'alterazione dello sviluppo dell'istmo organizzatore. Alla genesi del difetto dell'istmo organizzatore contribuirebbero molti geni<sup>32</sup>, tra cui il gene *Fgf-8* che è implicato nei meccanismi della "axon guidance". La mutazione di *Lmx-1a* invece, nel topo, determina un quadro simile alla RES<sup>33</sup>.



**Fig. 4.** Sequenze RMN di un paziente con Romboencefalosinapsi (della casistica del progetto Difetti Congeniti del Cervelletto e del Troncoencefalo CBCD, Unità di neurogenetica Istituto CSS-Mendel Roma).



### **Pontine Tegmental Cap Dysplasia**

È una malformazione molto rara e complessa che interessa il cervelletto ed il tronco-encefalo, in particolare i nuclei dei nervi cranici. Descritta per primo da Barth e collaboratori nel 2007. Le caratteristiche cliniche principali sono atassia, epilessia, ritardo psicomotorio, difficoltà di deglutizione, alterazioni della sensibilità del territorio di innervazione del trigemino, paralisi di sguardo, ipoacusia sensoriale<sup>34</sup>. Spesso si associano anomalie scheletriche (in particolare delle costole), difetti cardiaci congeniti e altre anomalie multiorgano.

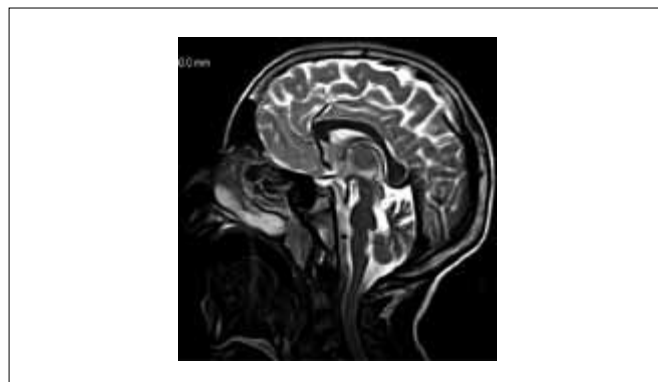
La risonanza magnetica dell'encefalo mostra le seguenti caratteristiche:

- 1) ponte ipoplasico, con una porzione dorsale che sporge e aggetta nel quarto ventricolo, formando il caratteristico "tegmental cap";
- 2) ipoplasia vermiana con allungamento e lateralizzazione dei peduncoli cerebellari superiori;
- 3) peduncoli cerebellari inferiori e medi ipoplasici;
- 4) VII e VIII paio di nervi cranici piccoli (Fig. 5).

L'utilizzo della DTI (*diffusion tensor imaging*) ha consentito di definire meglio gli aspetti malformativi e di mostrare che fasci di fibre attraversano la superficie dorsale del ponte determinando quell'aspetto malformativo tipico, definito "cap"<sup>35</sup>.

La PTCO presenta alcune caratteristiche in comune con la sindrome da paralisi di sguardo orizzontale con scoliosi progressiva, caratterizzata da mancata decussazione dei tratti corticospinale e somatosensoriale a livello del midollo allungato e causata da mutazioni del gene *ROBO3*. Questo gene codifica per una proteina coinvolta nella migrazione neuronale e nell'orientamento degli assoni. Anche per la PTCO il meccanismo patogenetico ipotizzato è un difetto di crescita e di orientamento degli assoni (con formazione di commessure ectopiche), ed in alternativa ad esso (o in associazione), un difetto di migrazione fetale dei neuroni pontini<sup>34</sup>.

In letteratura, l'unico riarrangiamento associato finora alla PTCO è una microdelezione del 2q13, identificata in un uomo con anomalie multiple<sup>35</sup>; la microdelezione descritta coinvolge il gene *NPHP1*, che è implicato nella patogenesi di una forma di JSRD.



**Fig. 5.** Sequenze RMN di un paziente con *Pontine Tegmental Cap Dysplasia*. Sezione sagittale RMN: ponte estremamente piccolo e caratteristico "tegmental cap" del pavimento del IV ventricolo (della casistica del progetto Difetti Congeniti del Cervelletto e del Troncoencefalo CB-CD, Unità di neurogenetica Istituto CSS-Mendel Roma).

### **CONCLUSIONI**

Negli ultimi anni sono aumentati gli studi per aumentare le conoscenze nell'ambito delle malformazioni della fossa cranica posteriore. I risultati ottenuti negli studi recenti non hanno però ancora permesso di stabilire una classificazione che correli neuroimmagini, genetica e quadro clinico, con un elevato consenso internazionale. Tuttavia, è stato possibile suddividere le malformazioni del cervelletto e del tronco-encefalo in base alle modalità di trasmissione, ossia mutazioni a trasmissione mendeliana autosomica recessiva e *X-linked* (Sindrome di Joubert e condizioni correlate, ipoplasia ponto-cerebellare, ipoplasia cerebellare da deficit del gene dell'Oligofrenina, ipoplasia del cervelletto e del tronco-encefalo da deficit del gene della serin-chinasi calcio-calmodulina dipendente) e mutazioni sporadiche *de novo* (sindrome di Dandy-Walker, romboencefalosinapsi, *pontine tegmental cap dysplasia*). Queste malformazioni hanno quadri clinici abbastanza tipici e costanti nei soggetti affetti, nonché immagini neuroradiologiche particolari. Inoltre i geni associati a tali patologie permettono oltre a confermare la diagnosi, orientare l'iter diagnostico e personalizzare i controlli per ogni paziente, anche a garantire una consulenza genetica pre-natale come *screening*.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Patel S, Barkovich J. *Analysis and classification of cerebellar malformations*. AJNR Am J Neuroradiol 2002;23:1074-87.
- 2 Parisi MA, Dobyns WB. *Human malformations of the midbrain and hindbrain: review and proposed classification scheme*. Mol Genet Metab 2003;80:36-53.
- 3 Barkovich AJ, Millen KJ, Dobyns WB. *A developmental and genetic classification for midbrain-hindbrain malformations*. Brain 2009;132:3199-230.
- 4 Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, et al. *Familial agenesis of the cerebellar vermis: a syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation*. Neurology 1969;19:813-25.
- 5 Valente EM, Brancati F, Dallapiccola B. *Genotypes and phenotypes of Joubert syndrome and related disorders*. Eur J Med Genet 2008;51:1-23.
- 6 Tavano A, Borgatti R. *Evidence for a link among cognition, language and emotion in cerebellar malformations*. Cortex 2010;46:907-18.
- 7 Braddock BA, Farmer JE, Deidrick KM. *Oromotor and communication findings in joubert syndrome: further evidence of multisystem apraxia*. J Child Neurol 2006;21:160-3.
- 8 Poretti A, Dietrich Alber F, Brancati F, et al. *Normal cognitive functions in joubert syndrome*. Neuropediatrics 2009;40:287-90.
- 9 Hodgkins PR, Harris CM, Shawkat FS, et al. *Joubert syndrome: long-term follow-up*. Dev Med Child Neurol 2004;46:694-9.
- 10 Raynes HR, Shanske A, Goldberg S, et al. *Joubert syndrome: monozygotic twins with discordant phenotypes*. Child Neurol 1999;14:649-54, discussion 669-72.
- 11 Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. *Joubert Syndrome and related disorders*. Orphanet J Rare Dis 2010;5:20.
- 12 Brancati F, Barrano G, Silhavy JL, et al. *CEP290 mutations are frequently identified in the oculo-renal form of Joubert syndrome-related disorders*. Am J Hum Genet 2007;81:104-13.
- 13 Valente EM, Logan CV, Mougou-Zerelli S, et al. *Mutations in TMEM216 perturb ciliogenesis and cause Joubert, Meckel and related syndromes*. Nat Genet 2010;42:619-25.
- 14 Namavar Y, Barth PG, Poll-The BT, et al. *Classification, diagnosis and potential mechanisms in pontocerebellar hypoplasia*. Orphanet J Rare Dis 2011;6:50.
- 15 Budde BS, Namavar Y, Barth PG, et al. *tRNA splicing endonuclease mutations cause pontocerebellar hypoplasia*. Nat Genet 2008;40:1113-8.
- 16 Billuart P, Bienvenu T, Ronce N, et al. *Oligophrenin-1 encodes a rhoGAP protein involved in X-linked mental retardation*. Nature 1998;392:923-6.
- 17 Zanni G, Saillour Y, Nagara M, et al. *Oligophrenin 1 mutations frequently cause X-linked mental retardation with cerebellar hypoplasia*. Neurology 2005;65:1364-9.
- 18 Al-Owain M, Kaya N, Al-Hashmi N, et al. *Novel intragenic deletion in OPHN1 in a family causing XLMR with cerebellar hypoplasia and distinctive facial appearance*. Clin Genet 2011;79:363-70.
- 19 Bergmann C, Zerres K, Senderek J, et al. *Oligophrenin 1 (OPHN1) gene mutation causes syndromic X-linked mental retardation with epilepsy, rostral ventricular enlargement and cerebellar hypoplasia*. Brain 2003;126:1537-44.
- 20 Najm J, Horn D, Wimplinger I, et al. *Mutations of CASK cause an X-linked brain malformation phenotype with microcephaly and hypoplasia of the brainstem and cerebellum*. Nat Genet. 2008;40:1065-7.
- 21 Takanashi J, Arai H, Nabatame S, et al. *Neuroradiologic features of CASK mutations*. Am J Neuroradiol 2010;31:1619-22.
- 22 Dandy WE, Blackfan KD. *Internal hydrocephalus: an experimental, clinical and pathological study*. Am J Dis. Children 1914;8:406-82.
- 23 Taggart JK, Walker AE. *Congenital atresia of the foramina of Luschka and Magendie*. Arch Neurol Psych 1942;48:583-612.
- 24 Barkovich AJ, Kjos BO, Norman D, et al. *Revised classification of posterior fossa cysts and cyst-like malformations based on the results of multiplanar MR imaging*. Am J Roentgenol 1989;153:1289-300.
- 25 Alexiou GA, Sfakianos G, Prodromou N. *Dandy-Walker malformation: analysis of 19 cases*. J Child Neurol 2010;25:188-91.
- 26 Aruga J. *The role of Zic genes in neural development*. Mol Cell Neurosci 2004;26:205-21.
- 27 Aldinger KA, Lehmann OJ, Hudgins L, et al. *FOXC1 is required for normal cerebellar development and is a major contributor to chromosome 6p25.3 Dandy-Walker malformation*. Nat Genet 2009;41:1037-42.
- 28 Obersteiner H. *Ein Kleinhirn ohne Wurm*. Arb Neurol Inst 1914;21:124-36.
- 29 Boltshauser E. *Cerebellum-small brain but large confusion: a review of selected cerebellar malformations and disruptions*. Am J Med Genet 2004;126A:376-85.
- 30 Chemli J, Abroug M, Tlili K, et al. *Rhombencephalosynapsis diagnosed in childhood: Clinical and MRI findings*. Eur. J. Paediatr. Neurol. 2007;11:35-8.
- 31 Krueer MC, Blasco PA, Anderson JC, et al. *Truncal ataxia, hypotonia, and motor delay with isolated rhombencephalosynapsis*. Pediatr Neurol 2009;41:229-31.

- <sup>32</sup>Hatten ME, Heintz N. *Mechanisms of neural patterning and specification in the developing cerebellum*. Ann Rev Neurosci 1995;18:385-408.
- <sup>33</sup>Costa C, Harding B, Copp AJ. *Neuronal migration defects in the Dreher (Lmx1a) mutant mouse: role of disorders of the glial limiting membrane*. Cereb Cortex 2001;11:498-505.
- <sup>34</sup>Barth PG, Majoie CB, Caan MW, et al. *Pontine tegmental cap dysplasia: a novel brain malformation with a defect in axonal guidance*. Brain 2007;130:2258-66.
- <sup>35</sup>Macferran KM, Buchmann RF, Ramakrishnaiah R, et al. *Pontine tegmental cap dysplasia with a 2q13 microdeletion involving the NPHP1 gene: insights into malformations of the mid-hindbrain*. Semin Pediatr Neurol 2010;17:69-74.

**Corrispondenza:** Vincenzo Leuzzi, Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Umberto I, Università Sapienza, via dei Sabelli 108, 00185 Roma - E-mail: vincenzo.leuzzi@uniroma1.it