

Alma Mater Studiorum- Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

SCIENZE MEDICHE GENERALI E SCIENZE DEI SERVIZI: PROGETTO N. 1

**MEDICINA MATERNO INFANTILE E DELL'ETA' EVOLUTIVA E
FISIOPATOLOGIA DELLA FUNZIONE SESSUALE**

Ciclo XXIII

Settore scientifico-disciplinare di afferenza: M40

**ANOMALIE CEREBELLARI FETALI: CONFRONTO TRA
ECOGRAFIA E RISONANZA MAGNETICA PRENATALE E
FOLLOW UP A DISTANZA**

Presentata dalla Dott.ssa Giulia Gandolfi Colleoni

Coordinatore Dottorato

Relatore

Chiar.mo Prof. L. Bolondi

Chiar.mo Prof. N. Rizzo

Esame finale anno 2011

INDICE

INTRODUZIONE	Pag. 2
PAZIENTI E METODI	Pag. 6
RISULTATI.....	Pag. 14
DISCUSSIONE.....	Pag. 26
CONCLUSIONI.....	Pag. 29
APPENDICE (TABELLE).....	Pag. 30
BIBLIOGRAFIA.....	Pag. 34

INTRODUZIONE

Lo studio del sistema nervoso centrale fetale è parte integrante degli esami ecografici che vengono eseguiti routinariamente su tutte le pazienti in gravidanza, con lo scopo di identificare anomalie congenite ¹. Tra queste, le anomalie della fossa cranica posteriore sono sempre più spesso diagnosticate in utero, ma l'esatta prevalenza è ancora poco definita. In alcuni lavori viene riportata una incidenza alla nascita di circa 1:5000 nati vivi ².

La diagnosi di molte malformazioni cerebrali fetali segue criteri che sono ormai ben riconosciuti. Tuttavia, sono relativamente frequenti i reperti che non hanno una univoca interpretazione e che sollevano problemi interpretativi. Le anomalie cerebellari occupano un particolare rilievo in questo senso. Il problema è rappresentato dal fatto che anomalie di diversa entità, che spaziano da varianti della norma a quadri patologici severi, possono apparire ecograficamente molto simili ³⁻⁸.

La conseguenza di ciò è rappresentata da errori diagnostici che frequentemente hanno ripercussioni significative sia sul counselling, sia sulla gestione della gravidanza.

Nonostante la mancanza di una precisa categorizzazione delle anomalie cerebellari, sia in ambito prenatale che postatale, in accordo con la maggior parte degli autori ³⁻⁵, possono essere

considerati due grandi gruppi di anomalie: quelle cistiche e le ipoplasie cerebellari.

Numerosi studi pubblicati recentemente hanno fornito importanti informazioni sul normale o anormale sviluppo delle strutture anatomiche della fossa cranica posteriore, e hanno permesso di elaborare una nuova classificazione in particolare delle anomalie cistiche che sembra avere una buona rispondenza clinica, e che è basata soprattutto sullo studio del verme cerebellare ⁹⁻¹³. Come dimostrano alcune indagini preliminari, questa classificazione, originariamente proposta per la risonanza magnetica postnatale, è applicabile all'indagine ecografica prenatale ^{11,12,14,15}.

Anche per le ipoplasie cerebellari molti autori si riferiscono a classificazioni usate in ambito radiologico e in particolare tali anomalie vengono suddivise a seconda che ci sia una riduzione globale o parziale del volume cerebellare e a seconda che sia presente o meno una normale anatomia dell'organo ¹⁶.

Il SNC, pur essendo ben visualizzabile dall'ecografia prenatale, già nel corso della embriogenesi, va comunque incontro ad un ininterrotto periodo di crescita e rimodellamento che prosegue anche dopo la nascita.. Nel terzo trimestre, l'ossificazione della teca cranica può rendere inadeguato o comunque non sufficiente l'uso degli ultrasuoni per lo studio di tale distretto. Da qui il tentativo di introdurre nuove tecniche, tra cui in particolare la risonanza magnetica fetale, che ha guadagnando considerevole

interesse durante l'ultima decade. Lo sviluppo di nuovi sistemi informatici e quindi l'acquisizione ultraveloce di immagini ad alta risoluzione ed ottimo contrasto ("fast MR techniques"), che non richiedono sedazione fetale, ha permesso un sempre più largo impiego della risonanza in particolare nella miglior definizione diagnostica di casi complessi ^{17,22}.

Se le informazioni ottenute dall'indagine radiologica siano di complemento o superiori rispetto a quelle ottenute con l'ecografia è ancora oggetto di discussione negli studi fino ad oggi pubblicati. E' opinione comune comunque che una risonanza magnetica eseguita entro la 24^o settimana di gestazione in casi particolarmente complessi rappresenti un utile complemento diagnostico, ma è soprattutto nel terzo trimestre di gravidanza (28-33 settimane) che si ottengono i risultati migliori. Il miglioramento della nostra abilità di diagnosi delle anomalie cerebellari ha determinato la necessità di conoscere in misura più approfondita il loro impatto postnatale. Se fino a qualche anno fa si riteneva che il ruolo fondamentale del cervelletto fosse solamente di coordinazione motoria, negli ultimi anni gli si sono invece riconosciute molteplici funzioni cognitive superiori (per esempio di percezione, linguaggio, affettive). Risulta comunque ancora difficile definire in modo esatto le conseguenze neurologiche a lungo termine dei bambini con anomalie cerebellari e i dati in letteratura sono ancora scarsi ².

Lo scopo del nostro studio è stato di valutare la sensibilità dell'ecografia nella diagnosi delle anomalie cerebellari rispetto alla risonanza magnetica prenatale e anche l'esito neurologico postnatale a distanza.

PAZIENTI E METODI

Lo studio è stato prospettivamente realizzato in due centri di riferimento per la diagnosi prenatale delle malformazioni: l'Unità Operativa di Medicina Dell'Età Prenatale dell'Università di Bologna e la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Bari. Sono stati reclutati tutti i casi di anomalie cerebellari fetali diagnosticati nel periodo tra il 2000 e il 2010

L'ecografia, eseguita con Esaote Technos (Esaote, Firenze) Voluson 730 Pro, 730 Expert e E8 (GE Healthcare, Milano, Italy), ha compreso in tutti i casi un dettagliato esame neurosonografico fetale (partendo da piani assiali e continuando con piani sagittali e coronali ottenuti sia con ecografia bidimensionale che con ecografia tridimensionale, per via transaddominale e transvaginale) ed un'attenta valutazione morfologica della restante anatomia fetale (Figura 1).

Nello studio, in accordo con alcuni autori ^{10,11,12,13}, abbiamo utilizzato per le malformazioni cerebellari, una classificazione che comprende (Figure 2,3):

Anomalie cistiche

- Malformazione di Dandy-Walker (dilatazione cistica del quarto ventricolo che comunica con una cisterna magna di dimensioni aumentate, verme cerebellare completo,

ipoplasico o assente, sopraelevazione del tentorio e della confluyente dai seni);

- Ipoplasia del verme (di solito associata a rotazione del verme, ma con cisterna magna di normali dimensioni);
- Cisti della tasca di Blake (soprarotazione di un verme cerebellare intatto che determina comunicazione con il quarto ventricolo, in presenza di un verme cerebellare intatto e di una cisterna magna normale);
- Megacisterna magna (dilatazione isolata della cisterna magna (≥ 10 mm) evidenziabile sul piano assiale con integrità del verme cerebellare e del IV ventricolo).:
- Cisti aracnoidee: raccolta di liquor cerebrospinale retrocerebellare che non comunica con il sistema ventricolare, né con gli spazi subaracnoidei circostanti
- Altre formazioni cistiche intracerebellari

Ipoplasie cerebellari:

- globali con anatomia cerebellare normale: riduzione congenita del volume complessivo sia sul piano trasverso che su quello sagittale, con anatomia dell'organo normale;
- focale con anatomia cerebellare normale: lesione emisferica uni o bilaterale, spesso di origine ischemico/emorragica.

- riduzione di volume con anatomia anormale: agenesia parziale o totale del verme cerebellare spesso su base genetica come nella Sindrome di Joubert e nella romboencefalosinapsi. Nella prima il 4° ventricolo comunica direttamente con la cisterna magna, il mesencefalo e il verme sono malformati, i peduncoli superiori cerebellari superiori sono più spessi e circondano il 4° ventricolo, nella seconda i peduncoli cerebellari sono piccoli e fusi tra loro.

Per la diagnosi di integrità del verme cerebellare sono stati utilizzati i seguenti marcatori ecografici: identificazione del fastigium del quarto ventricolo (che corrisponde all'apice posteriore del IV° ventricolo) e delle due scissure primarie, in sezione sagittale (Figura 4).

A tutte le pazienti è stata offerta la possibilità di eseguire la determinazione del cariotipo fetale e quando era possibile di eseguire, previo consenso informato, una risonanza magnetica fetale con un sistema da 1-1,5 Tesla (GE Signa Horizon MR/i). Nei casi sottoposti a RM, dopo localizzazione della posizione fetale nell'addome materno con "localizzatore three plane" (frequenza: 256 x 128, NEX=1, FOV 48 cm, slice thickness=10/0, TE 1,7 ms, TR 132,3 ms), le scansioni sul distretto target sono state acquisite nei tre piani dello spazio

(assiale, coronale, sagittale), in fasi di apnea materna guidata dalla sala comando se necessario. Sono state utilizzate sequenze ultraveloci SSFSE (singol-shot fast spin-eco) con pesatura in T2, durata media di 20 secondi, orientamenti piedi-testa (TR 1500-1900 ms; TE 115-119 ms; FOV da 32x32 a 28 x 28; matrice 256 x 192). In alcuni casi, in relazione alla problematica, l'esame è stato completato con sequenze aggiuntive SSFSE T1 pesate, FSPGR T1 pesate (multiplanar spoiled gradient-echo sequence) e DWI (diffusion-weighted imaging) per il rilievo di coaguli, emorragie, mielinizzazione.

Il follow up è stato ottenuto mediante la consultazione di cartelle cliniche, la valutazione degli esami ecografici e/o degli studi di risonanza magnetica eseguiti sui feti e/o i neonati e/o i bambini, e mediante interviste telefoniche ai genitori e ai pediatri.

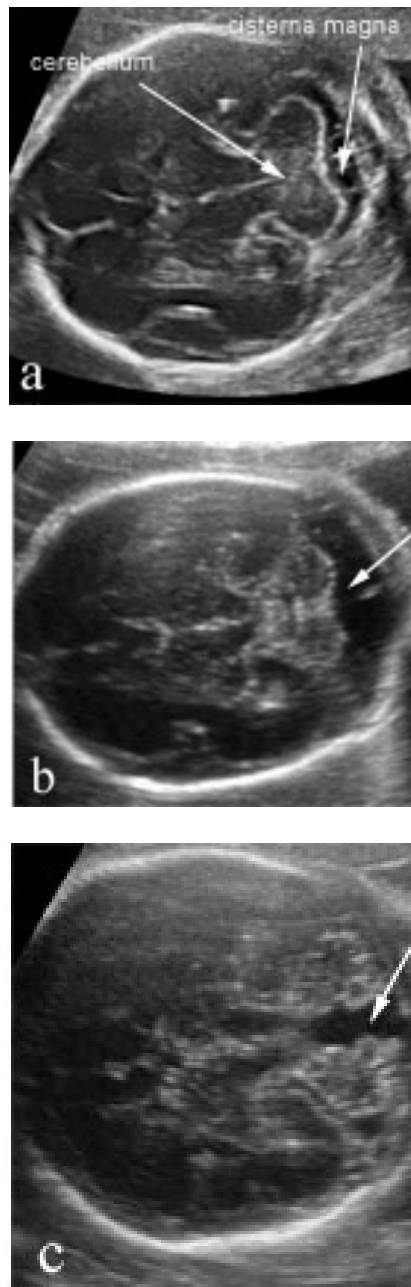


FIGURA 1. (a) Scansione transcerebellare normale comparata con i reperti ecografici di anomalie simil cistiche più frequenti della fossa cranica posteriore; (b) allargamento della cisterna magna con un verme apparentemente normale; (c) “cleft” cerebellare suggestivo di un difetto del verme.

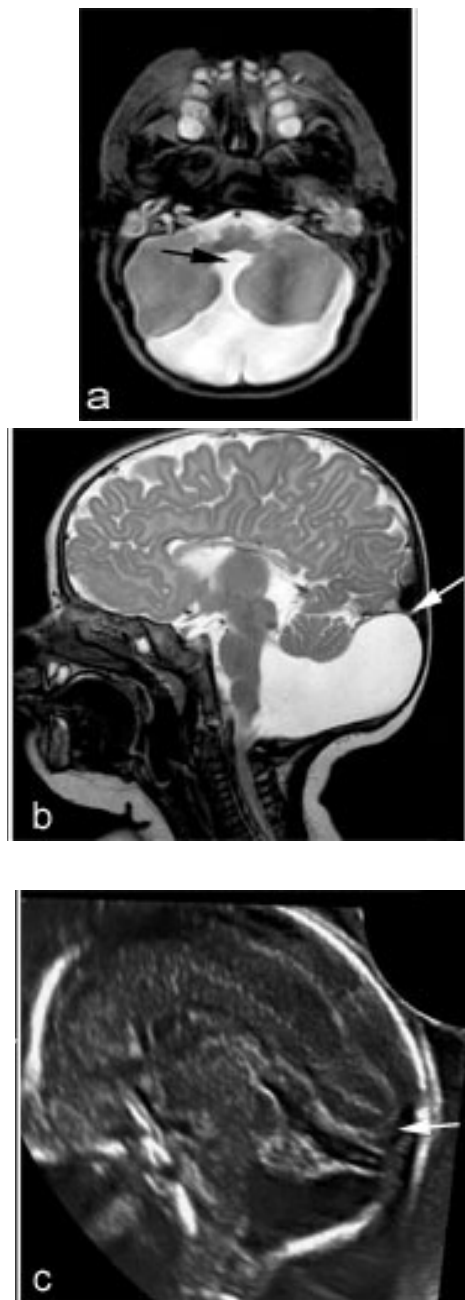


FIGURA 2. Malformazione di Dandy Walker: a,b) risonanza magnetica post natale che dimostra una cisterna magna allargata che comunica con il quarto ventricolo (freccia nera), rotazione del verme cerebellare e dislocazione superiore del tentorio cerebellare (freccia bianca); c) un caso simile diagnosticato in epoca prenatale; la freccia indica la posizione sopraelevata del tentorio e del torcular.

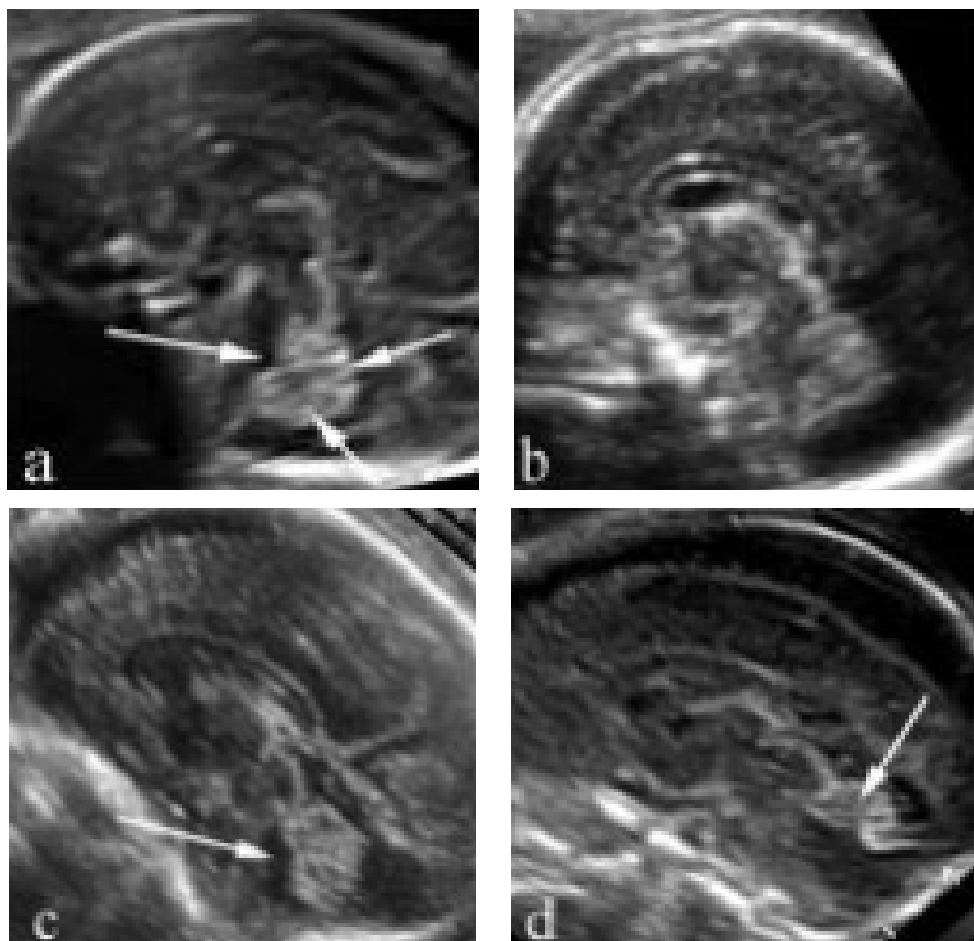


FIGURA 3. (a) Normale scansione sagittale mediana che dimostra i principali punti di riferimento (frece) anatomici del verme cerebellare (fastigium del quarto ventricolo e le due scissure primarie) comparata con differenti anomalie simil cistiche della fossa cranica posteriore, diverse dalla malformazione di Dandy Walker: (b) allargamento della cisterna magna con un verme intatto (magacisterna magna); (c) rotazione verso l'alto di un verme apparentemente intatto (cisti della tasca di Blake); e (d) rotazione verso l'alto di un verme ipoplasico (ipoplasia del verme).

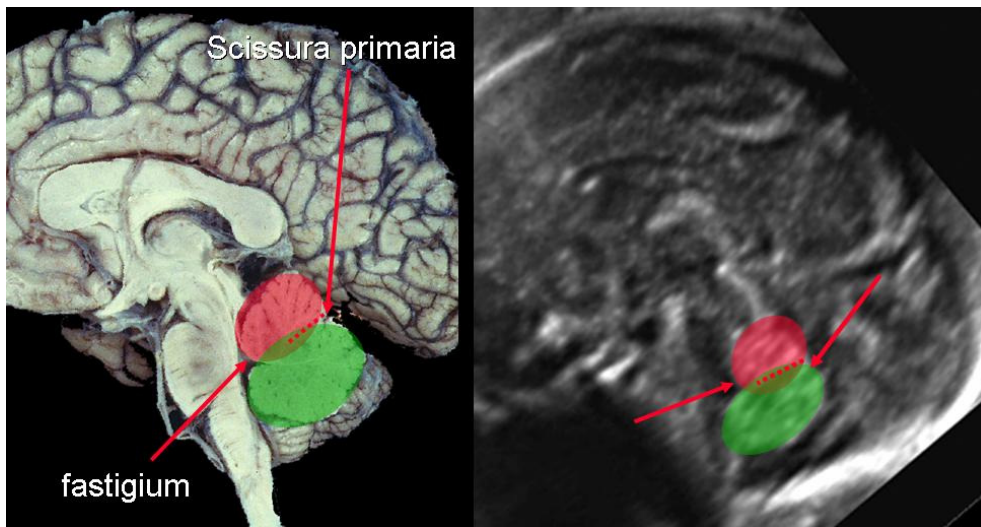


FIGURA 4. Un verme intatto è caratterizzato da una porzione al di sotto della scissura primaria che risulta doppia rispetto alla porzione superiore.

RISULTATI

Abbiamo fatto diagnosi prenatale di anomalie cerebellari in 105 feti.

Il numero totale dei casi diagnosticati di *anomalie cistiche* è stato di 100 casi.

Il numero di **malformazioni di Dandy Walker** è stato di 24 casi (Figura 5). L'età gestazionale media delle pazienti in cui è stata posta diagnosi ecografica di DWM è stata di 22,7 settimane (DS 43,9). In 11 casi è stata eseguita la determinazione del cariotipo fetale con 2/11 anomalie riferibili entrambe a Trisomia 18 (Tabella 1).

In 15 casi sono state riconosciute anomalie strutturali associate in epoca prenatale (Tabella 2). Di queste, 12 hanno interrotto la gravidanza (8/12 autopsie, tra cui 6 conferme diagnostiche, e 2 discordanze tra cui 1 riscontro di Phace Syndrome associata e 1 Joubert), 1 è stato perso al follow up e 2 hanno eseguito controlli seriati in gravidanza. Ad un'età media di 3 anni (1 DS) sono presenti deficit neurologici lievi-moderati in entrambi i casi (equilibrio, linguaggio, psicomotricità fine).

Tra i 9 casi con diagnosi prenatale di DWM isolata, ci sono state 4 interruzioni di gravidanza (eseguite 2/4 autopsie, con conferma dei reperti segnalati), 1 neonato perso al follow up e 4 casi seguiti con controlli seriati per tutta la gravidanza. Ad un follow up di 1

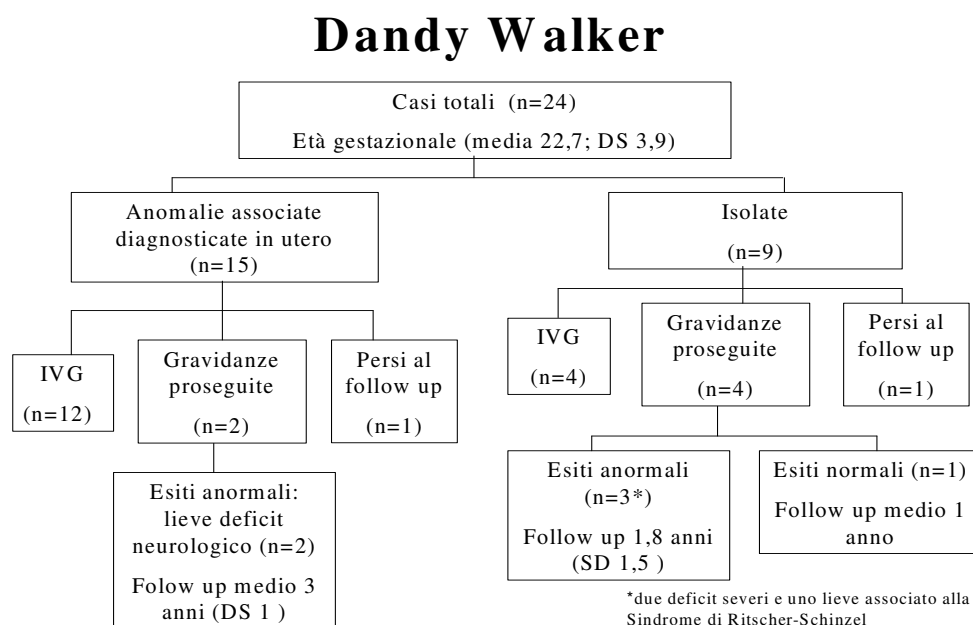
anno, uno di questi presenta un outcome normale; ad un follow up di 1,8 anni, due presentano severi deficit neurologici soprattutto psicomotori (in un caso riscontro postnatale anche di eterotopia); il terzo, ad un follow up di 3 anni, è risultato affetto da Sdr. di Ritscher-Schinzel (delezione del subtelomero 6p25) e presenta lievi deficit neurologici (ritardo psicomotorio e del linguaggio).

In totale sono state confermate alla nascita o in sede autoptica 12/24 diagnosi ecografiche prenatali, ma con 7/24 casi persi al follow up o in cui non è stata eseguita l'autopsia (Tabella 3), quindi 12/17 (70%).

In 9/24 casi è stata eseguita una RM prenatale (Tabella 4) ad un'epoca media di 25,6 settimane (DS 3,5). In un caso non è stata confermata l'agenesia parziale del corpo calloso segnalata associata all'ecografia e la diagnosi radiologica è stata confermata alla nascita. Negli altri 8 casi è stata confermata la diagnosi ecografica prenatale. Alla nascita o in sede autoptica 5/9 quadri radiologici prenatali sono stati confermati, ma con 1 caso perso al follow up, quindi 5/8 (62%).

Alla nascita o in sede autoptica, complessivamente, erano presenti anomalie associate in 16/20 casi; in uno di questi casi l'anomalia cerebellare alla nascita era diversa (Sindrome di Joubert).

Figura 5.



Il numero totale dei casi diagnosticati di **ipoplasia del verme** è stato di 17 casi (Figura 6). L'età gestazionale media delle pazienti con feti affetti da ipoplasia del verme è stata di 23,3 settimane di gestazione (DS 3,3). In 7/17 casi è stata eseguita la determinazione del cariotipo fetale con riscontro di 4 anomalie (2 trisomie 21, una trisomia 13 e un 69XXX) due delle quali presentavano malformazioni associate (Tabella 1); in tutti i 4 casi è stata interrotta la gravidanza e non è stata eseguita autopsia. In 7/17 casi sono state riconosciute in epoca prenatale anomalie ecografiche associate (Tabella 2). Su 7 casi, 3 hanno interrotto la

gravidanza (eseguite 1/3 autopsie, con conferma della diagnosi), uno è stato perso al follow up e 3 hanno proseguito e hanno eseguito controlli seriati per tutta la gravidanza. Di questi ultimi abbiamo perso il follow up in due casi, ma di uno sappiamo che fino a 2 anni di vita il bambino aveva gravi problemi psicomotori e di linguaggio; il terzo caso, all'età di 3 anni ha deficit neurologici moderati/severi (Figura 6).

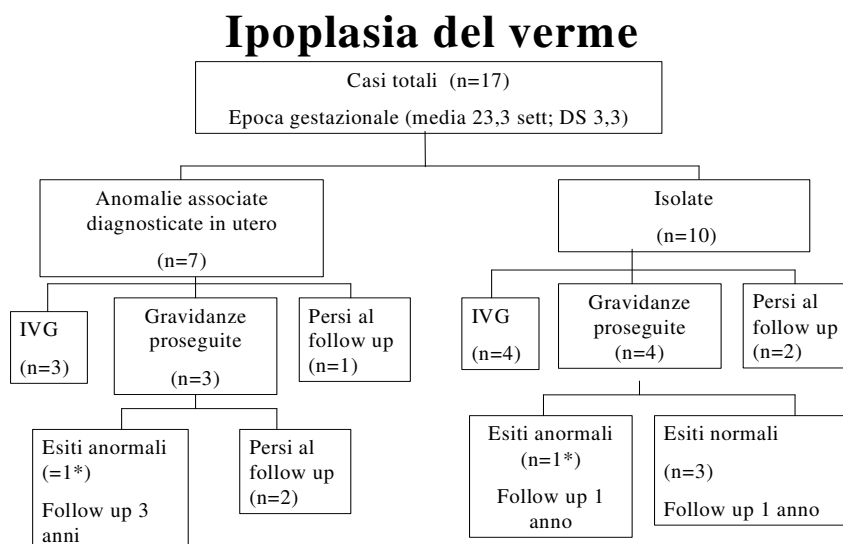
Tra i 10 casi con diagnosi prenatale di ipoplasia del verme isolata, abbiamo avuto 4 interruzioni di gravidanza (eseguite 2/4 autopsie, con riscontro di dimorfismi faciali associati), 4 prosecuzioni della gravidanza e 2 casi persi al follow up. Ad una età media di 1 anno, uno su 4 nati presenta severi deficit neurologici soprattutto psicomotori (caso con riscontro postnatale anche di eterotopia), e 3/4 ad un follow up di 1 anno non presentano deficit neurologici rilevabili (2 con ipoplasia del verme e 1 con verme normale alle indagini postnatali).

In totale sono state confermate 4/17 diagnosi ecografiche prenatali (Tabella 3), ma con 9 casi persi al follow up o in cui non è stata eseguita l'autopsia, quindi 4/8 (50%). Tra i 4 casi discordanti, in un caso è stato aggiunto il riscontro di polimicrogiria e dimorfismi faciali, in uno solo di dimorfismi faciali, in un caso è stata diagnosticata eterotopia associata, e in un caso non è stata confermata alcuna anomalia del verme cerebellare.

In 8/17 casi è stata eseguita una RM fetale (Tabella 4) ad un'epoca media di 27,2 settimane (DS 3,2). In 5/8 casi la RM ha confermato la diagnosi ecografica prenatale, e 2/8 casi sono stati persi al follow up. Alla nascita 2/6 casi (33%) sono stati confermati, mentre tra i quadri discordanti in 2/4 casi è stato aggiunto il riscontro di dismorfismi faciali, in un caso è stata diagnosticata eterotopia associata, e in un caso non è stata confermata alcuna anomalia del verme cerebellare. Le discordanze sono risultate le medesime dell'indagine ecografica prenatale con l'unica differenza che in un caso con ipoplasia del verme, polimicrogiria e dismorfismi faciali, l'alterazione di migrazione neuronale era stata diagnosticata solo in occasione della RM.

Alla nascita o in sede autoptica complessivamente erano presenti 9/17 anomalie associate. Considerando anche le anomalie cromosomiche e/o sindromiche con difetto del cervelletto isolato 11/17 (2 Trisomie 21).

Figura 6.



*Deficit neurologici moderati/severi

Il numero totale dei casi diagnosticati di **cisti della tasca di Blake** è stata di 31 casi (Figura 7). L'età gestazionale media delle pazienti con feti affetti da cisti della tasca di Blake è stata di 22,2 settimane di gestazione (DS 3,4). In 18 casi è stata eseguita la determinazione del cariotipo fetale con riscontro di una Trisomia 21 (Tabella 1), con anomalie associate, interrotto.

In 10 casi sono state riconosciute anomalie associate in epoca prenatale (Tabella 2). Tre su 10 casi hanno interrotto la gravidanza (eseguita 1/3 autopsia, con riscontro di quadro sindromico non meglio precisato) e 7 hanno proseguito eseguendo controlli seriati. In 6/7 casi l'outcome è normale a un'età media di 3,6 anni (DS 1,1) e in 1 caso c'è stata la morte ad un anno di vita per Sindrome oculo-facio-scheletrica diagnosticata dopo la nascita. Tra i 21/31 casi di diagnosi prenatale di cisti della tasca di Blake isolata, ci sono state 3 interruzioni di gravidanza (con conferma diagnostica autoptica), 17 casi seguiti con controlli seriati per tutta la gravidanza e un caso perso al follow up. In 16/17 casi è presente un outcome normale ad un'età media di 2,8 anni (DS 1,5), mentre in un caso, è stata posta diagnosi di Dandy Walker a due anni di vita e ad un follow up di 4 anni è presente un lieve ritardo psicomotorio e del linguaggio.

In totale sono state confermate alla nascita o in sede autoptica 16/31 diagnosi ecografiche prenatali, 3/31 casi non hanno

eseguito l'autopsia o sono stati persi al follow up (Tabella 3), quindi c'è stata conferma in 16/28 casi (57%). Di questi ultimi in 3 casi era stata documentata la risoluzione del quadro in utero. Altri 7 casi di risoluzione del quadro sono stati riscontrati dopo la nascita tra i 12 casi discordanti con l'ecografia. Gli altri 5 casi discordanti riguardano una sindrome oculo-facio-scheletrica diagnosticata a un anno di vita, un Dandy Walker con verme presente diagnosticato a 2 anni di vita, una megacisternamagna risoltasi a 1 mese di vita, una cisti aracnoidea e una sindrome genetica non meglio precisata.

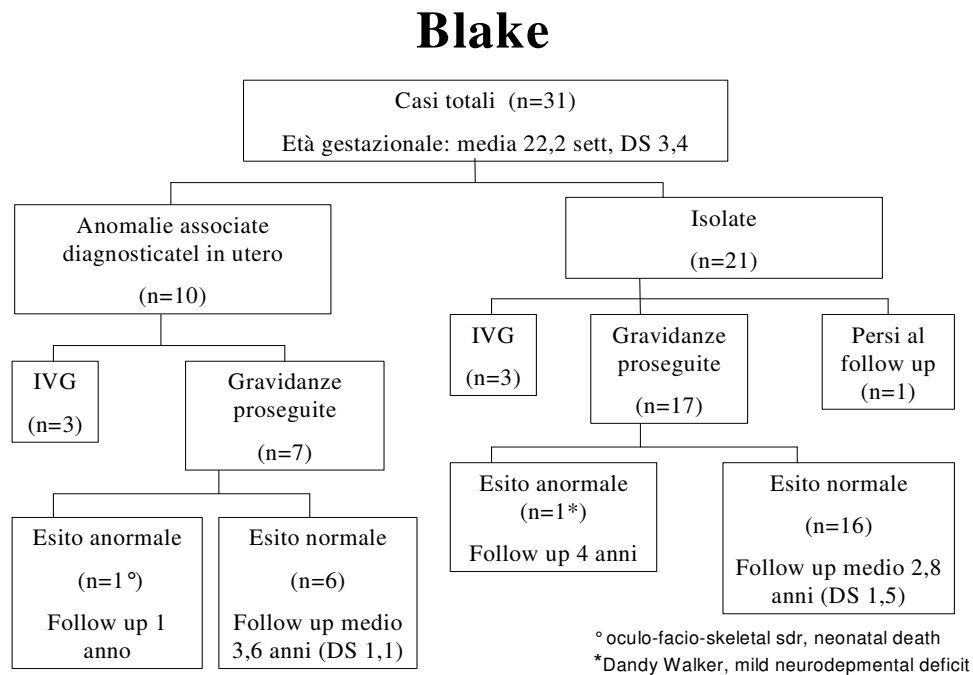
Sono state eseguite 14 RM (Tabella 4) ad una epoca media di 24,8 settimane (3,9 DS). In 10/14 c'è stata concordanza diagnostica con l'ecografia prenatale, in due casi è stata documentata risoluzione del quadro in utero e in due casi è stata posta diagnosi di megacisterna magna. In sede autoptica o postnatale un caso è stato perso al follow up, in 10 casi c'è stata concordanza diagnostica (76%) e in 3 casi discordanza. Tra questi ultimi, la sindrome oculo-facio-scheletrica, la cisti aracnoidea e il Dandy Walker.

Complessivamente sono stati confermati 10/31 casi con anomalie associate.

In due casi la patologia cerebellare riscontrata alla nascita è risultata diversa (Dandy Walker, cisti aracnoidea) dal sospetto

diagnostico e in questi casi non erano presenti anomalie associate.

Figura 7.



Il numero totale dei casi diagnosticati di **megacisterna magna** è stato di 27 casi (Figura 8). L'età gestazionale media delle pazienti con feti affetti da megacisterna magna è stata di 22,9 settimane di gestazione (DS 3,2). In 17 casi è stata eseguita la determinazione del cariotipo fetale (Tabella 1) con riscontro di un 45X0/XX, senza altre anomalie associate, e uno di Trisomia 18, con altre anomalie associate, entrambi interrotti.

In 8 casi sono state riconosciute anomalie associate in epoca prenatale (Tabella 2). In 4/8 casi è stata interrotta la gravidanza e su due autopsie eseguite ci sono state due conferme diagnostiche, ma in una con il riscontro di dismorfismi faciali associati; una gravidanza è stata persa al follow up e 3/8 hanno proseguito ed eseguito controlli seriati per tutta la gravidanza. Due casi su 3 hanno un outcome normale ad un'età media di 3 anni (DS 1,4) e 1/3 ha avuto un esito sfavorevole con morte ad un anno di vita in quanto presente una sindrome dismorfica con miopatia grave (già sospettata in epoca prenatale).

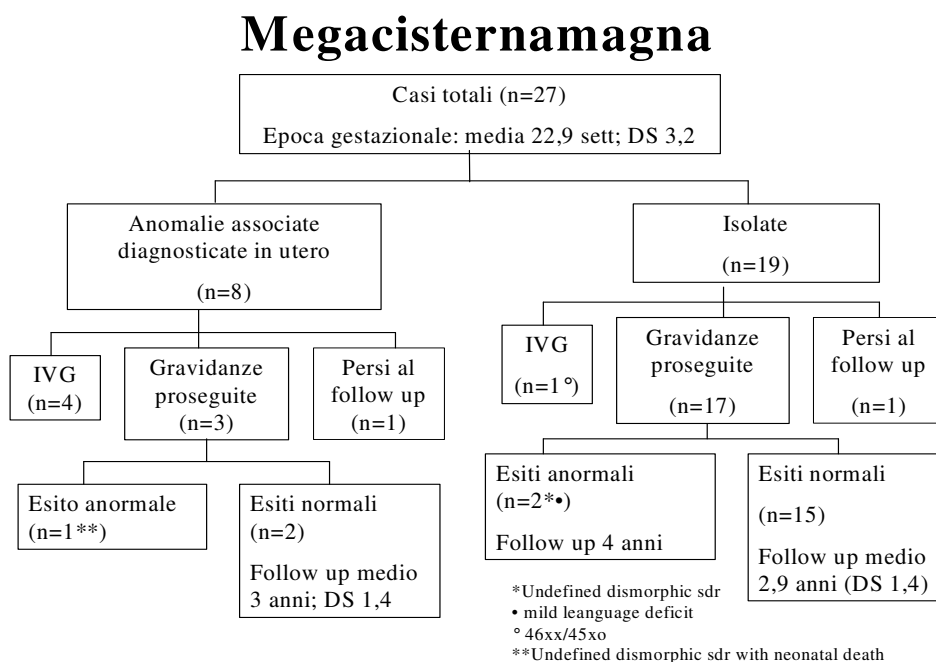
Tra i 19 casi con diagnosi prenatale di megacisterna magna isolata, c'è stata una interruzione di gravidanza (non altri segni ecografici, ma 45X0/46XX), 1 neonato perso al follow up, e 17/19 casi seguiti con controlli seriati per tutta la gravidanza. In 15/17 casi l'esito è normale ad un'età media di 2.9 anni (DS 1,4), in due casi è anormale per lievi disturbi del linguaggio e in un caso (MCM associata a dismorfismi faciali) anche per problemi di deambulazione.

Dopo la nascita complessivamente ci sono state 15/27 conferme diagnostiche, 4/27 persi al follow up (Tabella 3), quindi 15/23 (65%). Tra gli 8 casi discordanti in 5 casi c'è stata una risoluzione postnatale del quadro, in due casi l'associazione di dismorfismi faciali, e 1 caso di cisti aracnoidea.

Sono state eseguite 13/27 RM ad un'epoca media di 26,9 settimane (DS4,5). In tutti i casi c'è stata concordanza diagnostica con l'ecografia prenatale e in 8/13 casi anche postnatale o autoptica (61%). Dopo la nascita o dopo l'autopsia sono risultate 5/13 discordanze diagnostiche (49%): due casi con dismorfismi faciali associati, due risoluzioni del quadro, e una cisti aracnoidea.

Complessivamente alla nascita 9/27 casi presentavano anomalie associate. In uno dei casi isolati invece, la patologia cerebellare riscontrata alla nascita è risultata diversa (cisti aracnoidea) dal sospetto diagnostico.

Figura 8.



E' stato diagnosticato un caso di **cisti intracerebellare** associata a ventricolomegalia lieve bilaterale a 21 settimane di gestazione. La gravidanza è stata interrotta, e l'autopsia ha diagnosticato una cisti ependimale.

Il numero di casi di **ipoplasia cerebellare** è stato di 5, di cui 2 globali e 3 focali, diagnosticati ad una epoca gestazionale media di 22 settimane (DS 0,6).

Entrambi i casi di **ipoplasia globale** avevano anomalie associate; in un caso è stata interrotta la gravidanza ed è stata confermata la diagnosi in sede autoptica, l'altro caso è stato perso al follow up. In nessun caso è stata eseguita la ricerca del cariotipo fetale e/o la risonanza magnetica.

Delle tre **ipoplasie focali**, 1/3 è stato perso al follow up e 2/3 hanno eseguito controlli seriati in gravidanza. In nessun caso è stata eseguita diagnosi prenatale del cariotipo fetale. In uno dei due casi seguiti, la gravidanza è stata complicata da allo-immunizzazione Rh e al follow up di due anni risulta uno sviluppo neurologico normale; nell'altro caso è stata posta diagnosi postnatale di Sindrome di Cri du Chat (Del 5p), e in seguito è stato perso il follow up.

In questi ultimi due casi è stata eseguita una RM a 31 settimane di gestazione con una conferma diagnostica sia ecografica prenatale che postnatale (caso di emiipoplasia cerebellare nel contesto di allo-immunizzazione materno-fetale) e una

discordanza sia ecografica che postnatale nel caso della
Sindrome del Cri du Chat.

DISCUSSIONE

L'esame dei nostri dati suggerisce tre considerazioni principali.

In primo luogo, le anomalie della fossa cranica posteriore più frequenti sono rappresentate dalla cisti della tasca di Blake (31 casi) e a seguire dalla megacisterna magna (27 casi).

In secondo luogo, tutte le diverse categorie di anomalie sono associate ad un tasso molto alto di altre malformazioni (59/105) (Tabella 1). Le malformazioni associate sono molto eterogenee, ma comprendono soprattutto malformazioni cerebrali. Tra i casi con anomalie associate sono presenti la maggior parte di anomalie cromosomiche e/o Sindromiche (Tabella 1). Queste ultime tuttavia sono diagnosticate prevalentemente in epoca postnatale.

E' possibile che l'alta prevalenza di quadri polimalformativi sia la conseguenza di un vizio di selezione della nostra casistica. E' in effetti probabile che i feti con anomalie multiple siano più facilmente riconosciuti in epoca prenatale rispetto a quelli che hanno reperti anomali isolati della fossa posteriore e quindi inviati in consulenza a centri di riferimento. Tuttavia, è evidente che sulla base di questi dati, il riscontro di una qualsiasi anomalia della fossa posteriore, anche di piccola entità, dovrebbe portare ad una attenta valutazione fetale che comprenda, oltre alla disamina ecografica dettagliata della anatomia, anche alla determinazione del cariotipo fetale.

Alla luce del consiglio da fornire alle coppie, non è poi secondario osservare che non tutte le anomalie associate sono state riconosciute in epoca prenatale precoce. Alcuni quadri sindromici anche molto gravi sono in effetti identificati soltanto dopo la nascita.

E' ragionevole proporre in tutti i casi l'esecuzione della risonanza magnetica soprattutto nel terzo trimestre di gravidanza, ma i nostri dati, non confermano una sostanziale superiorità di tale metodica rispetto all'indagine ecografica (63% versus 62%). Questo probabilmente dipende in parte dalla complessità dei quadri, spesso caratterizzati dalla comparsa tardiva di aspetti dismorfici faciali difficilmente identificabili e, in linea con alcuni studi, riflette probabilmente anche la presenza di diversi livelli di competenza nell'impiego di due metodiche di immagini che sono entrambe fortemente dipendenti dall'esperienza dell'operatore. Probabilmente se il numero delle risonanze eseguite fosse stato più cospicuo saremmo stati in grado di tracciare conclusioni più nette.

Una volta escluse malformazioni associate, i casi di anomalie della fossa posteriore isolate hanno in più di un terzo dei casi una buona prognosi. In particolare, i due reperti più comuni, la cisti della tasca di Blake e la megacisterna magna hanno in genere un esito del tutto normale. Questo dato è particolarmente evidente

nelle forme isolate, ma per queste due entità è presente anche in quasi la metà dei casi con anomalie associate.

I casi di malformazione di Dandy-Walker, di ipoplasia del verme e di ipoplasia cerebellare sono numericamente inferiori rispetto alle altre due anomalie, ma soprattutto a causa del grande numero di interruzioni di gravidanza i dati sul follow postnatale sono esigui. E' difficile pertanto giungere a conclusioni assolute, ma conformemente a quanto riportato in letteratura, queste anomalie sembrano essere spesso, anche se non sempre, associate ad anomalie neurologiche ed intellettive.

CONCLUSIONI

Nonostante i recenti progressi nel riconoscere le lesioni cerebellari in utero, le conoscenze in merito agli effetti a lungo termine sullo sviluppo neurologico dei bambini rimane ancora oggi poco definito.

La nostra esperienza suggerisce che la classificazione ecografica prenatale delle anomalie della fossa posteriore che è stata adottata è funzionale perlomeno nel riconoscere due categorie, nella fattispecie la cisti della tasca di Blake e la megacisterna magna che sono le manifestazioni più frequenti e che, una volta escluse malformazioni associate, sono in genere esenti da esiti neurologici. Le vere malformazioni della fossa posteriore, la malformazione di Dandy-Walker, la ipoplasia del verme, e le ipoplasie cerebellari sono di più raro riscontro e hanno una prognosi più incerta.

APPENDICE

Tabella 1- Anomalie cromosomiche/sindromiche associate alle anomalie della fossa posteriore con reperti ecografici anomali associati o apparentemente isolati

Anomalia fossa posteriore (n)	Anomalie associate (n)	Isolate (n)
Dandy Walker (11cariotipi/24)	Trisomia 18 (2/11) Phace Sdr. (1)*, Joubert Sdr. (1) *	-
Ipoplasia del verme cerebellare (7cariotipi/17)	69 XXX (1/7) Trisomia 13 (1/7)	Trisomia 21 (2/7), Sdr. di Ritscher-Schinzel *, Sdr. dismorfiche non meglio precisate (2) *
Blake (18 cariotipi/31)	Trisomia 21 (1/18) Sdr Oculo facio-scheletrica (1) *	-
MCM (17cariotipi/27)	Trisomia 18 (1/17) Sdr.dismorfica/miopia (1) *, Sdr. dismorfica non meglio precisata (1) *	45X0/XX (1/17), Sdr. dismorfica non meglio precisata (1) *
Ipoplasia cerebellare (1cariotipo/5)	Sdr. Cri du Chat *(1)	-
Cisti intracerebellare	-	-

* Diagnosi postnatale (10/105)

Tabella 2 – Anomalie strutturali associate

<p>Malformazione di Dandy Walker (n =15/24)</p>	<p>Anomalie cerebrali: ventricolomegalia (4), agenesia parziale del corpo calloso (5), anomalie di migrazione neuronale (1)*. Microftalmia (1), Plica nucale ispessita (1), dismorfismi (1)*. Anomalie scheletriche: agenesia radio (1). Anomalie cardiache (3): DORV, stenosi polmonare, truncus, coartazione aortica. Displasia renale (1). Arteria ombelicale singola (1),</p>
<p>Ipoplasia del verme (n=7/10)</p>	<p>Anomalie cerebrali: ventricolomegalia (2), agenesia del corpo calloso (2), anomalie della proliferazione e della migrazione neuronale(2)* Anomalie cardiache : stenosi polmonare (1), DIV (1). Dismorfismi (2)* *.</p>
<p>Cisti della tasca di Blake (n=10/31)</p>	<p>Ventricolomegalia (4). Ernia diaframmatici (1) Ipertrofia cardiaca (1). IUGR con artrogriposi (1) Pielectasia (1), genitali ambigui (1). Dismorfismi (1*,1**). Arteria ombelicale singola (1).</p>
<p>Megacisterna magna (n=8/27)</p>	<p>Anomalie cerebrali: ventricolomegalia (2), agenesia corpo calloso (2). Labiopalatoschisi (1). Plica nucale ispessita (1). Pielectasia (3), reni policistici (2). Dismorfismi (1)**. Arteria ombelicale singola (1).</p>
<p>Cisti cerebellare (n=1)</p>	<p>Ventricolomegalia</p>
<p>Ipoplasia cervelletto (n=3/5)</p>	<p>Ipoplasia corpo calloso (1). IUGR (1) ****. Anomalie cardiache: arco aortico interrotto (1)****, DIV (1) ****. Arteria omb. singola (1)</p>

n= numero casi/totale

Diagnosi postnatale: *Sdr. di Ritscher-Schinzel **Dismorfismi non meglio categorizzati

Sdr. Oculo-facio-scheletrica, * Sdr. Cri du Chat

Tabella 3- Rapporti tra diagnosi ecografica e diagnosi postnatale e/o autoptica

Anomalia cerebellare (numero diagnosi ecografica)	No autopsia o persi al follow up	Eco pre = dg.post (%)	Eco pre ≠ dg.post (%)
DW (24)	7	12 (70%)	5 (30%)
Ipoplasie verme (17)	9	4 (50%)	4 (50%)
Blake (31)	3	16 (57%)	12 (43%)
MCM (27)	4	15 (65%)	8 (35%)
Cisti intracerebellare (1)	-	1	-
Ipoplasie cervelletto (5)	2	2 (66%)	1 (44%)
TOTALE (105)	25	50 (62%)	33 (38%)

DW: Dandy Walker, MCM: megacisterna magna, Eco pre: ecografia prenatale, diagnosi post.: diagnosi postnatale/autoptica

Tabella 4- Rapporti tra risonanza magnetica, diagnosi ecografica prenatale e diagnosi postnatale e/o autoptica

Anomalia Cerebellare (numero RM)	RM pre = Eco pre	RM pre ≠ Eco pre	No autopsia o persi al follow up	RM pre = dg. post (%)	RM pre ≠ dg. post (%)
DW (9)	8	1	1	5 (62%)	3 (48%)
Ipoplasie verme (8)	5	3	2	2 (33%)	4 (77%)
Blake (14)	10	4	1	10 (90%)	3 (10%)
MCM (13)	13	-	-	8 (61%)	5 (49%)
Cisti intracerebellare (1)	1	-	-	1	-
Ipoplasie cervelletto (2)	1	1	-	1	1
TOTALE (47)	38	9	4	27 (63%)	16 (37%)

DW: Dandy Walker, MCM: megacisternamagna, Eco pre: ecografia prenatale, RM pre: risonanza magnetica prenatale, diagnosi post.: diagnosi posnatale/autoptica

BIBLIOGRAFIA

- 1.** ISUOG. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the “basic examination” and the “ fetal neurosonogram”. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 109-116.
- 2.** Bolduc M E. Neurodevelopmental outcomes in children with cerebellar malformation: a sistematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2009, 51:256-267.
- 3.** Carroll SG, Porter H, Abdel-Fattah S, Kyle PM, Soothill PW. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetal brain abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000; 16: 149–153.
- 4.** Pilu G, Romero R, De Palma L, Rizzo N, Jeanty P, Copel JA, Bovicelli L, Hobbins JC. Antenatal diagnosis and obstetric management of Dandy-Walker syndrome. *J Reprod Med* 1986; 31: 1017-1022.

5. Pilu G, Goldstein I, Reece EA, Perolo A, Foschini MP, Hobbins JC, Bovicelli L. Sonography of fetal Dandy–Walker malformation: a reappraisal. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2:151–157.
6. Estroff JA, Scott MR, Benacerraf BR. Dandy- Walker variant: prenatal sonographic features and clinical outcome. *Radiology* 1992; 185:755-758.
7. Babcook CJ, Chong BW, Salamat MS, Ellis WG, Goldstein RB. 1996. Sonographic anatomy of the developing cerebellum: normal embryology can resemble pathology. *AJR Am J Roentgenol* 166: 427–433.
8. Ecker JL, Shipp TD, Bromley B, Benacerraf B. The sonographic diagnosis of Dandy–Walker and Dandy–Walker variant: associated findings and outcomes. *Prenat Diagn* 2000;20(4):328–332.
9. Pilu G, Visentin A, Valeri B. Opinion. The Dandy–Walker complex and fetal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(2):115–117.

- 10.** Barkovich AJ, Kjos BO, Norman D, Edwards MS. Revised classification of posterior fossa cysts and cyst-like malformations based on results of multiplanar MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989;10:977–988.
- 11.** Patel S, Barkovich A. Analysis and classification of cerebellar malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:1074–1087.
- 12.** Guibaud L, Des Portes V. et al. Opinion. Plea for an anatomical approach to abnormalities of the posterior fossa in prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:477-481.
- 13.** Guibaud L. Practical approach to prenatal posterior fossa abnormalities using MRI. *Pediatr Radiol*. 2004; 34: 700–711.
- 14.** Raybaud C. Cystic malformations of the posterior fossa: abnormalities associated with development of the roof of the fourth ventricle and adjacent meningeal structures. *J Neuroradiol* 1982; 9:103–133.

- 15.** Zalel Y, Seidman D.S, Brandt N, Lipitz S et al. The development of the fetal vermis: an in-utero sonographic evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 136-139.

- 16.** Zalel Y, Gilboa Y, Gabis L, Ben-Sira L, Hoffman C, Wiener Y, Achiron R. Rotation of the vermis as a cause of enlarged cisterna magna on prenatal imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 490–493.

- 17.** Guibaud L, Practical approach to prenatal posterior fossa abnormalities using MRI, *Pediatr Radiol* 2004, 34:700-711).

- 18.** Levine D: Obstetric MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2006:1-15, 2006

- 19.** M Cannie JJ, S Dymarkowski, J Deprest: Fetal Magnetic Resonance imaging: luxury or necessity? *Ultrasound in Obstetric and Gynecology* 27:471-476, 2006

- 20.** G Yuan LB-n: The state of the art of fetal magnetic resonance imaging. *Chin Med J* 119:1294-1299, 2006

- 21.** Dadak C: What does the obstetrician expect from fetal MRI? *Fetal MRI Course, Vienna* 2004, 2004

22. Casele H MJ: The selective use of magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23:105-110, 2004

23. Wagenvoort AM BM, Go ATJI, Vandenbussche FPHA, Van Buchem MA, Valk J, Van Vugt JMG: Ultrafast Scan Magnetic Resonance in Prenatal Diagnosis. *Fetal Diagnosis and Therapy* 15:364-372, 2000