

Diagnosi ecografica di oloprosencefalia: case report

A. GAROFALO, V. SINATRA, K. MESSINA, D. CARASTRO, C. CARDEA,
H. CARASTRO, S. GALLIPOLI*

RIASSUNTO: **Diagnosi ecografica di oloprosencefalia: case report.**

A. GAROFALO, V. SINATRA, K. MESSINA, D. CARASTRO,
C. CARDEA, H. CARASTRO, S. GALLIPOLI

L'oloprosencefalia è un'anomalia congenita causata da una mancata divisione del prosencefalo in emisferi durante lo sviluppo embrionale, caratterizzata da anomalie multiple sulla linea mediana della faccia. Questa malformazione può essere isolata e sporadica, associata ad alterazioni cromosomiche o genetiche. In base al grado di separazione dei due emisferi cerebrali distinguiamo tre forme: alobare, semilobare, lobare. L'oloprosencefalia è frequentemente associata a dismorfismo cranio-facciale; in particolare, nel caso in esame, il feto evidenziava all'ecografia: emisferi cerebrali di aspetto liscio, ciclopia ipognatica, displasia ed impianto basso delle orecchie. Lo studio del cariotipo dimostrava una traslocazione reciproca bilanciata, di origine paterna, tra i cromosomi 3 e 9 con punti di rottura, rispettivamente, in 9p24 e 3p21. L'esame ecografico rappresenta, dunque, il metodo di scelta più efficace per la diagnosi di tale patologia, e attraverso questa metodica è possibile programmare l'eventuale interruzione della gravidanza (legge 194/78, art. 6).

SUMMARY: **Ecographic diagnosis of Holoprosencefaly: case report.**

A. GAROFALO, V. SINATRA, K. MESSINA, D. CARASTRO,
C. CARDEA, H. CARASTRO, S. GALLIPOLI

Holoprosencefaly (HPE) is a congenital disorder caused by a failure of the embryo's forebrain to divide into bilateral cerebral hemispheres, which causes multiple anomalies in the facial median line (and in brain structure and function). HPE may be isolated and sporadic, associated with genetic or chromosomal alteration (i.e. additional chromosomes of groups 13, 15, or D). Holoprosencephalic brain can be subdivided into three types: alobar, semilobar and lobar, according to the degree of incomplete division of forebrain hemispheres. HPE is frequently associated with severe facial skeletal malformations. In this particular case, the ultrasound scan revealed: smooth cerebral hemispheres, hipognathic cyclopia, dysplasia and severe ear anomalies (ears placed very low). The study of the cariotype showed a balanced, reciprocal translocation (of paternal origin) of chromosomes 3 and 9 with points of breakage in 9p24 and 3p21. Examination by ecography is the most efficient diagnostic method for this pathology, which causes a high percentage of stillbirths and mental retardation in case of survival. By using this method it is possible to schedule the interruption of pregnancy.

KEY WORDS: Oloprosencefalia - Ciclopia - Ecografia.
Holoprosencefaly - Cyclopia - Echography.

Introduzione

L'oloprosencefalia è un'anomalia congenita causata da una mancata divisione del prosencefalo in emisferi durante lo sviluppo embrionale. Questa malformazione ha un'etiologia eterogenea con un'incidenza di 1/16.000 nati vivi. Può essere isolata e sporadica, associata ad alterazioni cromosomiche (trisomia 13, 18 e triploidie) o genetiche, oppure può essere dovuta a cause teratogene (ad esempio, diabete mellito materno). In base al grado di separazione dei due emisferi cerebrali, si possono distinguere tre forme: *alobare*, *semilobare*, *lobare*. La forma *alobare* (Fig. 1) rappresen-

ta la forma più severa; infatti la capacità di sopravvivenza di questi feti non supera le prime settimane, ed è caratterizzata da una cavità monoventricolare che sormonta a ferro di cavallo i talami che si presentano fusi, con assenza del corpo calloso e del setto pellucido.

La forma *semilobare* (Fig. 2) presenta una separazione posteriore degli emisferi cerebrali e dei ventricoli ed una incompleta fusione dei talami, determinando un ventricolo unico con corni occipitali rappresentati. I feti con queste alterazioni presentano un ritardo mentale grave, convulsioni e paralisi spastiche; la sopravvivenza è più lunga dei feti con forma *alobare*.

La forma *lobare* è caratterizzata dalla separazione degli emisferi cerebrali fusi a livello dei corni frontali. I ventricoli cerebrali si presentano regolari e la scissura sagittale normale; il setto pellucido ed il corpo calloso, invece, sono variabilmente sviluppati; i bulbi ed i tratti olfattivi possono mancare.

Università degli Studi di Catania.
Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia e Scienze Radiologiche
(Direttore: Prof. C. Montoneri)
* Azienda Ospedaliera Cannizzaro - Catania
Divisione di Ostetricia e Ginecologia
(Direttore: Prof. P. Scollo)

Pervenuto in Redazione: maggio 2005
© Copyright 2005, CIC Edizioni Internazionali, Roma

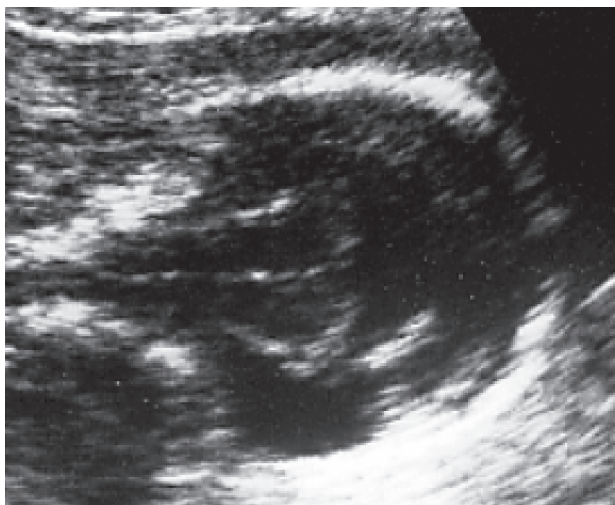


Fig. 1 - Forma alobare: ventricolo unico a ferro di cavallo.

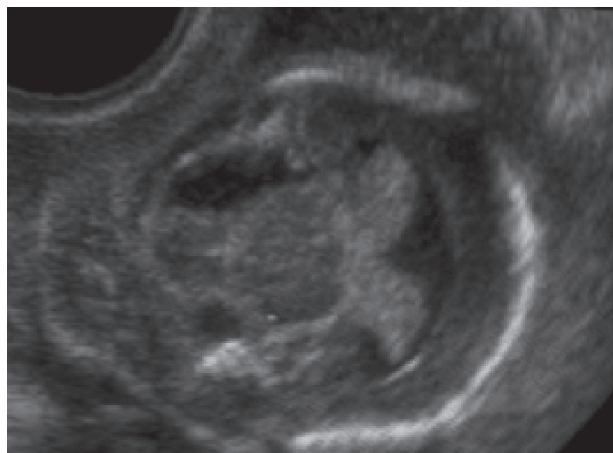


Fig. 2 - Forma semilobare: ventricolo unico a ferro di cavallo con doppio plesso corioideo (corni occipitali presenti).

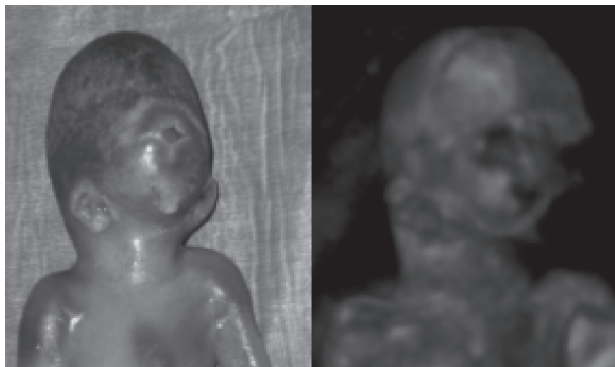


Fig. 3 - L'immagine accanto evidenzia la stretta analogia tra immagine 3D-US e il feto malformato. In particolare è da sottolineare la presenza di proboscide e la bassa base di impianto delle orecchie.

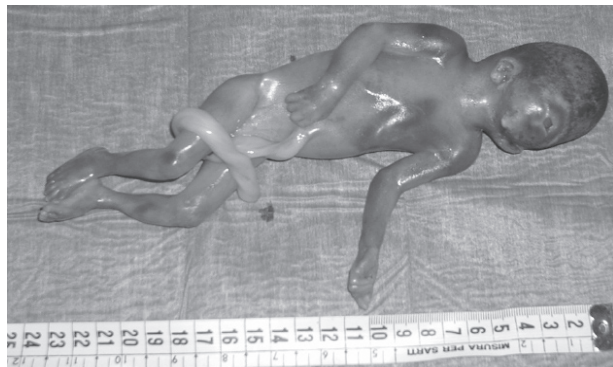


Fig. 4 - Feto: lunghezza di 25 cm.

I feti con tale forma hanno ritardo mentale di vario grado, ma riescono a sopravvivere.

L'oloprosencefalia è frequentemente associata ad anomalie facciali: *ciclopia* (unica cavità orbitaria con assenza delle ossa nasali e formazione di proboscide sopra la cavità orbitaria), *etmocefalia* (due cavità orbitarie, ipoteloriche, con arinia, o formazione di proboscide), *cebocefalia* (ipertelorismo, microftalmia, naso a narice unica), ovvero un dismorfismo cranio-facciale (Fig. 3). In letteratura le anomalie facciali hanno una maggiore incidenza nelle femmine.

Case report

Una donna di 30 anni alla 21^a settimana di gestazione (secondigravida) giungeva alla nostra osservazione per eseguire l'ecografia morfologica che si esegue di routine tra la 20^a e la 22^a settimana. Anamnesi familiare e personale della gestante erano negative, non vi era stata neanche esposizione ad agenti teratogeni e,

inoltre, non vi erano rapporti di consanguineità con il partner. L'indagine ecografica (2D-US e 3D-US) evidenziava un feto unico, vitale, in situazione longitudinale e presentazione cefalica, con biometria corrispondente all'epoca di amenorrea e un peso stimato di 250 g, anomalie cranio-facciali multiple ascrivibili ad oloprosencefalia. Si segnalava ciclopismo, agenesia del naso ed impianto basso delle orecchie, che si visualizzavano a livello della mandibola (Fig. 3). Le strutture encefaliche erano sovvertite con talami fusi, immagine ventricolare anteriore unica a "ferro di cavallo"; non si visualizzava il cervelletto.

La mancata visualizzazione dello stomaco era da ascrivere all'incapacità anatomica del feto negli atti della deglutizione. La restante anatomia fetale, ecograficamente indagabile, era regolare.

Il liquido amniotico era aumentato e la placenta era anteriore. Formulavamo dunque diagnosi di *oloprosencefalia alobare* con gravi alterazioni cranio-facciali. Dopo un accurato *counselling* con la coppia, si procedeva ad induzione del travaglio di parto con *Ge-*

mepro, analogo della prostaglandina E₁, ai sensi dell'art. 6 della legge 194/78. Dopo ripetute applicazioni di ovuli vaginali di Gemepro, si arrivava all'espletamento del parto abortivo con espulsione di un feto di sesso femminile di 250 grammi, morto, in presentazione podalica completa e lunghezza di 25 cm (Fig. 4) In seguito si effettuava l'esame del cariotipo su cellule di spianto primario coltivate (con coltura a lungo termine).

Tutte le metafasi studiate presentavano un cariotipo femminile a 46 cromosomi caratterizzato dalla presenza di un cromosoma derivante da una traslocazione sbilanciata tra un cromosoma 3 ed un cromosoma 9; come conseguenza il cariotipo è monosomico per la regione 9p24- >9qter e trisomico per la regione 3p21 - >3pter. Lo studio del cariotipo, effettuato sui linfociti del sangue periferico di entrambi i genitori, dimostrava che tale anomalia cromosomica di struttura derivava da una traslocazione reciproca bilanciata, di origine paterna, tra i cromosomi 3 e 9, con punti di rottura, rispettivamente, in 9p24 e 3p21.

Discussione

Grazie alle attuali conoscenze, l'analisi molecolare potrebbe essere utile per le consulenze genetiche e la diagnosi prenatale ma, al momento, l'analisi del DNA è limitata solo ai casi con una mutazione identificata. L'oloprosencefalia entra in diagnosi differenziale con l'idrocefalia, dove una dilatazione ventricolare cospicua può dare l'impressione di una cavità unica, ma tali forme si manifestano più tardivamente rispetto all'oloprosencefalia. L'esame ecografico rappresenta, dunque, la metodica più efficace per la diagnosi prenatale dell'oloprosencefalia, poichè tale malformazione è causa di un'elevata percentuale di exitus perinatale, di ritardo mentale e di deficit di accrescimento in coloro che sopravvivono.

La diagnosi ecografica, inoltre, è fondamentale allo scopo di programmare il momento e l'eventuale interruzione della gravidanza nel modo più opportuno in ambiente ospedaliero e con équipe sanitaria qualificata, evitando pericoli per la salute fisica e psichica della paziente.

Bibliografia

1. DEMYER W.: *Holoprosencephaly (cyclopia-arhinencephaly)*. In: Vinken P.J., Bruyn G. W., eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam, North Holland Publishing Co., ch. 18, 431-478, 1977.
2. SEDANO H.O., GORLIN R.J.: *The oral manifestations of cyclopia*. *Oral Surg*; 16: 823-838, 1963.
3. BARR M., HANSON J.W., CURREY K., SHARP S., TORIELLO H., SCHMICKEL R.D., WILSON G.N.: *Holoprosencephaly in infants of diabetic mothers*. *J. Pediat*. 102:565, 1983.
4. MATSUNAYGA E., SHIOTA N.: *Holoprosencephaly in human embryos: Epidemiologic studies of 150 cases*. *Teratology*; 16:261-272, 1977.
5. ROACH E., DE MEYER W., CONNEALLY P. et al.: *Holoprosencephaly: Birth data, genetic and demographic analyses of 30 families*.
6. RASMUSSEN S.A., MOORE C.A., KHOURY M.J., CORDER J.F.: *Descriptive epidemiology of holoprosencephaly and arhinencephaly in metropolitan Atlanta, 1968-1992*. *Am J Med Genet*; 66: 320-333, 1996.
7. GRIPP K.W., WOTTON D., EDWARDS M.C. et al.: *Mutations in TGIF cause holoprosencephaly and link NODAL signaling to human neural axis determination*. *Nat Genet*; 25: 205-208, 2000.
8. ROESSLER E., DU Y., GINKA A., DUTRA A., NEIHRSC., MUENKE M.: *The genomic structure, chromosome location, and analysis of human DKK1 head inducer gene as a candidate for holoprosencephaly*. *Cytogenet Cell Genet*; 89: 220-224, 2000.
9. MING J.E., KAUPAS M.E., ROESSLER E. et al.: *Mutations in PATCHED-1, the receptor for SONIC HEDGEHOG are associated with holoprosencephaly*. *Human Genet*; 110: 297-301, 2002.
10. DE LA CRUZ J.M., BAMFOR R.N., BURDINE R.D. et al.: *A loss of function mutation in the CFC domain of TDGF1 is associated with human forebrain defects*. *Human Genet*; 110:422-428, 2002.
11. WALLIS D., MUENKE M.: *Mutations in holoprosencephaly*. *Hum Mutat*; 16: 99-108, 2000.
12. MING J.E., KAUPAS M.E., ROESSLER E. et al.: *Mutations in PATCHED-1, the receptor for SONIC HEDGEHOG are associated with holoprosencephaly*. *Human Genet*; 110: 297-301, 2002.
13. DE LA CRUZ J.M., BAMFORD R.N., BURDINE R.D. et al.: *A loss of function mutation in the CFC domain of TDGF1 is associated with human forebrain defects*. *Human Genet*; 110:422-428, 2002.
14. WALLIS D., MUENKE M.: *Mutations in holoprosencephaly*. *Hum Mutat*; 16: 99-108, 2000.