



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Tesi di Laurea

Malformazioni cerebellari in età pediatrica: analisi di una  
casistica di bambini afferiti presso l'ambulatorio di  
Neuropediatria della Clinica Pediatrica di Pisa dal 2009 al 2016

RELATORE

Chiar.mo Prof. Giovanni Federico

CORRELATORE

Dott.ssa Alice Bonuccelli

CANDIDATO

Teresa Albanese

ANNO ACCADEMICO 2015/2016

A papà, a mamma e ad Antonia,  
che mi aiutano a camminare  
in questo duro passaggio attraverso la vita,  
spingendomi a inseguire l'arcobaleno,  
che sarà sempre più in là,  
senza mai fermarmi.

# INDICE

## CAPITOLO I

### IL CERVELLETTO

1.1 Formazione del tubo neurale.....	1
1.2 Le vescicole encefaliche.....	3
1.3 Lo sviluppo cerebellare.....	5
1.4 Anatomia funzionale del cervelletto.....	8

## CAPITOLO II

### LE MALFORMAZIONI CEREBELLARI

2.1 Introduzione.....	10
2.2 Caratteristiche cliniche delle malformazioni cerebellari.....	11
2.3 Classificazione delle malformazioni cerebellari.....	13

## CAPITOLO III

### ANALISI DELLA CASISTICA

3.1 scopo della tesi.....	27
3.2 Materiali e metodi.....	28
3.3 Casistica.....	29
3.4 Discussione.....	42

CONCLUSIONI.....	53
------------------	----

BIBLIOGRAFIA.....	55
-------------------	----

RINGRAZIAMENTI

## CAPITOLO I

# IL CERVELLETTO

### 1.1 Formazione del tubo neurale

Il periodo embrionale, detto anche periodo dell'organogenesi, va dalla III alla VIII settimana di sviluppo. L'evento iniziale caratteristico della III settimana è il processo di *gastrulazione*, processo che porta alla comparsa di tre *foglietti germinali*, denominati propriamente *ectoderma*, *mesoderma* ed *endoderma*. Da ciascuno di essi derivano tessuti e organi specifici.

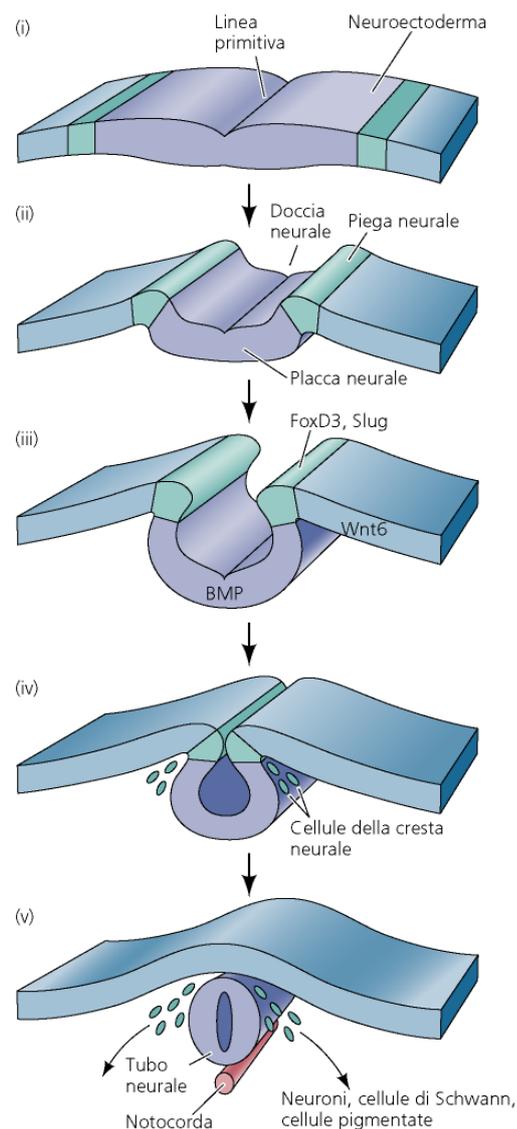
L'endoderma dà origine al tubo digerente, ai polmoni e al fegato; il mesoderma è responsabile della formazione dei tessuti connettivi, del tessuto muscolare e del sistema vascolare; l'ectoderma, che rappresenta lo strato più esterno, genera sia l'epidermide sia le principali strutture del sistema nervoso centrale e periferico (1).

Lo sviluppo del sistema nervoso centrale comincia all'inizio della III settimana di sviluppo embrionario e prende il nome di *Neurulazione*. L'evento iniziale di tale processo è un'induzione neurale, motivo per cui, una zona specializzata del mesoderma, la cosiddetta *notocorda*, esercita un'azione induttiva sull'ectoderma sovrastante, determinando, sulla linea mediana, un differenziamento dello stesso in neuroectoderma. Esso, per l'appunto, è caratterizzato da un maggior spessore delle cellule epiteliali e in questa fase, pertanto, si parla di *placca neurale* (2).

Dalla fine della III settimana, i margini della placca neurale si sollevano a formare le *pieghe neurali*, mentre la regione mediana, infossata, forma la *doccia neurale*. Le pieghe neurali si avvicinano fra loro gradualmente lungo la linea mediana e si fondono. La fusione inizia nella regione cervicale e procede cranialmente e caudalmente, formando così il *tubo neurale*.

Dal punto di vista morfologico la parete del tubo neurale è costituita da tre strati: il *neuroepiteliale* che è lo strato più interno, germinativo; il *mantellare* che è

uno strato intermedio di cellule in fase di differenziazione, dette neuroblasti; il *marginale*, strato esterno acellulare costituito da fibre nervose. Per effetto del continuo aggiungersi di neuroblasti, le due pareti laterali del tubo neurale presentano un ispessimento ventrale e uno dorsale. Gli ispessimenti ventrali prendono il nome di *lamine basali* e sono quelli che daranno origine ai nuclei e alle vie motrici; gli ispessimenti dorsali sono le *lamine alari*, che formeranno i nuclei e le vie sensitive (1).



**Figura 1** Formazione del tubo neurale (Cochard L, *Atlante di embriologia umana di Netter, Elsevier Masson, 2006*)

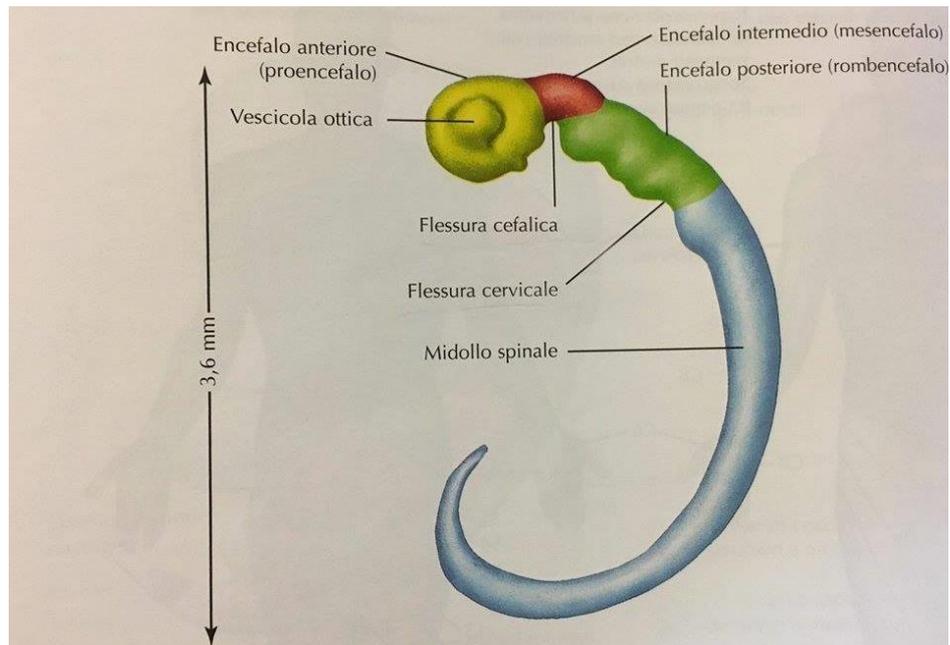
## 1.2 Le vescicole encefaliche

Nel corso della IV settimana di sviluppo embrionario, nella regione craniale del tubo neurale, compaiono due flessure: la *flessura cefalica* e quella *cervicale*, entrambe concave ventralmente, così da fare assumere al tubo neurale una configurazione caratterizzata dalla forma di un'ampia "U" capovolta (3). Tali flessure vanno a delimitare le tre vescicole neurali: *Prosencefalo* o encefalo anteriore, *Mesencefalo* o encefalo medio e *Rombencefalo* o encefalo posteriore.

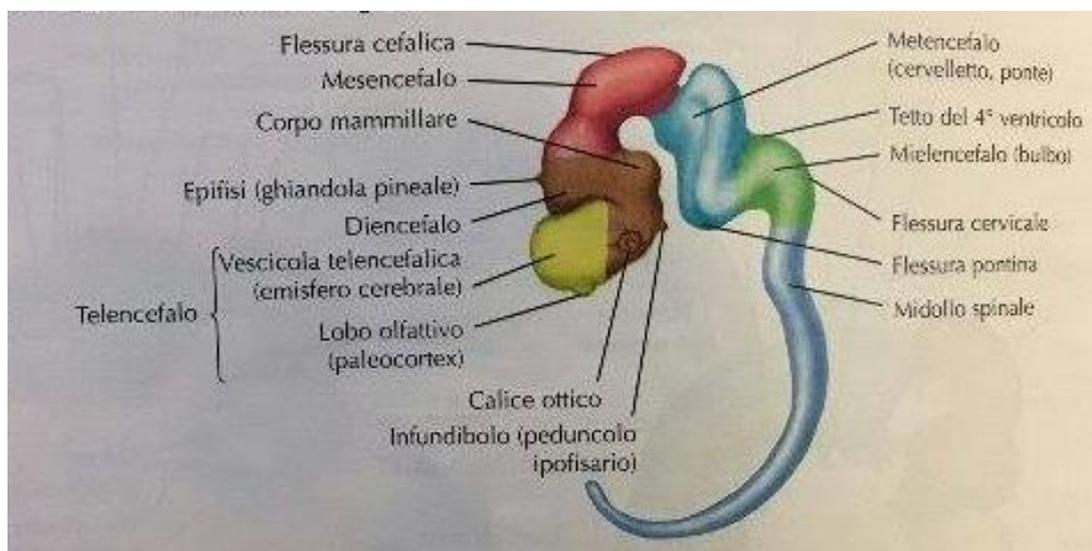
Il *Prosencefalo* si divide successivamente in *Telencefalo*, anteriormente, e *Diencefalo*, posteriormente. Il *Telencefalo* è ulteriormente suddiviso nelle due *vescicole telencefaliche* e darà origine alla corteccia cerebrale, all'ippocampo, ai gangli della base e all'amigdala; dal *Diencefalo* deriveranno il talamo e l'ipotalamo. Il *Mesencefalo*, invece, non andrà incontro ad alcuna suddivisione.

All'inizio della V settimana, tra le flessure cefalica e cervicale, compare una terza, la *flessura pontina*, a concavità dorsale che converte la forma del tubo neurale in quella di una ampia "M" (3). La suddetta flessura segna la divisione del *Rombencefalo* in due vescicole secondarie, una superiore chiamata *Metencefalo* e una inferiore detta *Mielencefalo*: il *Metencefalo* darà origine, nella parte dorsale, al cervelletto e, nella parte ventrale, al ponte. Dal *Mielencefalo* si genera poi il bulbo, detto anche midollo allungato.

La comparsa della flessura pontina e il suo continuo approfondimento sono responsabili del maggior diametro trasverso della cavità rombencefalica e del fatto che le lamine alari abbiano una disposizione laterale. L'elevata proliferazione blastica caratteristica di questa fase determina un assottigliamento membranaceo della volta del tubo neurale a tale livello, con la formazione di un'esile lamina che configura il *tetto del rombencefalo*. Questo assottigliamento presenterà, a livello della flessura pontina, una plica che prende il nome di *plica corioidea*, da cui prenderà origine il corrispondente plesso corioideo. Il plesso andrà a suddividere il tetto del rombencefalo in due porzioni, definite l'una *area membranacea anteriore* e l'altra *area membranacea posteriore* (4).



**Figura 2** Sistema nervoso centrale al 28° giorno neurale (Cochard L, *Atlante di embriologia umana di Netter, Elsevier Masson, 2006*)



**Figura 3** Sistema nervoso centrale al 49° giorno neurale (Cochard L, *Atlante di embriologia umana di Netter, Elsevier Masson, 2006*)

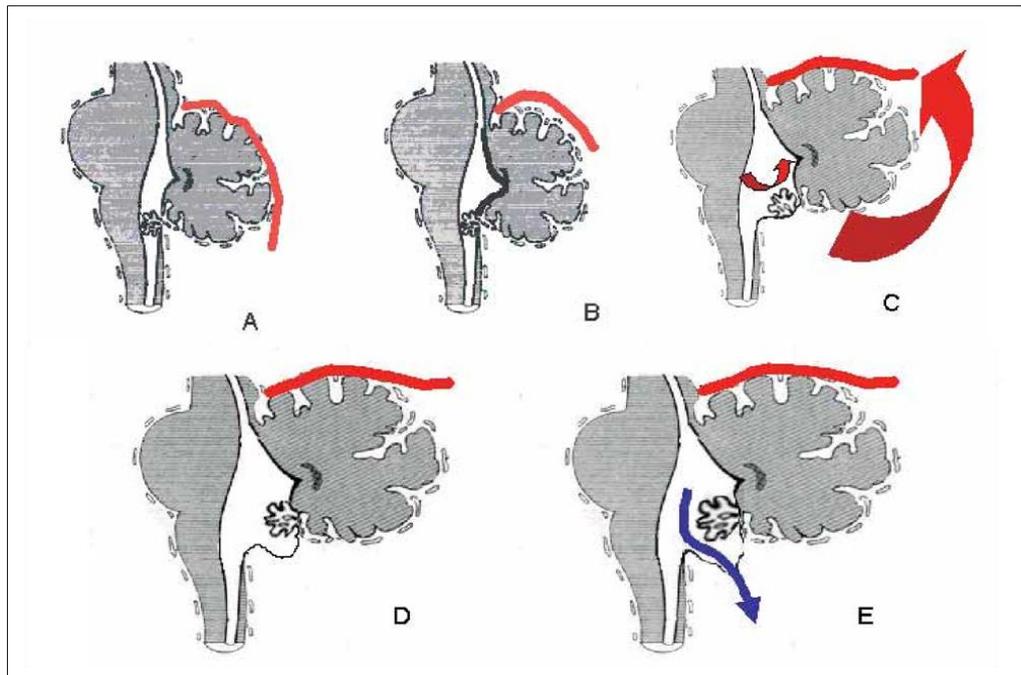
### 1.3 Lo sviluppo cerebellare

Nel corso della VI settimana di sviluppo embrionario, l'intensa attività proliferativa delle parti dorso-laterali delle lamine alari porta alla formazione di due aree di ispessimento, proprio ai lati del tetto del rombencefalo, definite specificatamente *labbri rombici*. Nella porzione caudale del metencefalo i labbri rombici sono ampiamente separati, ma, al di sotto del mesencefalo, essi immediatamente si riavvicinano tra di loro sulla linea mediana, formando un ispessimento trasversale. Tale formazione darà origine ad un ispessimento mediano, il cosiddetto *verme*, e a due masse laterali e sporgenti, rappresentati dagli *emisferi* (4).

Durante la VII settimana l'intensa attività a livello dei labbri rombici porta alla formazione di una proliferazione extra-ventricolare dell'abbozzo cerebellare, corrispondente all'abbozzo del *lobo flocculo-nodulare*.

Tra la VIII e la X settimana si ha, tra l'altro, la progressiva dilatazione del IV ventricolo con i forami di Luschka e Magendie ancora imperforati. La dilatazione determina l'espansione e il sollevamento del cervelletto primordiale e del mesenchima associato, i quali, successivamente, tra la X e la XV settimana, si differenzieranno, dando origine al tentorio del cervelletto e ai seni durali. La continua crescita dei labbri rombici porta, invece, alla conseguente regressione dell'area membranacea anteriore, la quale viene progressivamente incorporata nel plesso corioideo. L'area membranacea posteriore, per via dell'ipertensione endoventricolare, si espande, si dilata a dito di guanto, formando la transitoria cistidi Blake. Questa cisti inizialmente si presenta come una cavità chiusa, non comunicante con il circostante spazio subaracnoideo della cisterna magna, successivamente si perforerà determinando il forame di Magendie (5).

Il forame di Luschka apparirà più tardivamente, intorno al quarto mese di gestazione (6).



**Figura 4** Schematica rappresentazione della espansione della fossa cranica posteriore. Il IV ventricolo, imperforato, si espande (A-B-C) con conseguente sollevamento del verme, del tentorio e dei seni traversi (in rosso il mesenchima tensoriale e dei seni traversi). In C-D, il plesso corioideo viene progressivamente a risalire, raggiungendo la posizione fisiologica sulla volta del IV ventricolo. L'Area membranacea posteriore progressivamente si rigonfia, formando la transitoria cisti di Blake (D) che successivamente si perforerà originando il forame di Magendie (E). (Gallucci M, *Embriologia e genetica dello sviluppo cerebellare*, *Rivista Neuroradiologia*, 2003)

Finita la fase embrionaria, a partire dalla IX settimana di sviluppo, vi è quindi una progressiva crescita e differenziazione dell'abbozzo cerebellare che porterà alla fusione mediana dello stesso con lo sviluppo del verme, alla crescita extra-ventricolare del cervelletto, all'espansione e alla maturazione della corteccia cerebellare con comparsa di solchi, lobi e lobuli. A circa XII settimane di gestazione compare sulla superficie del cervelletto la fessura primaria che divide la parte anteriore da quella posteriore, successivamente si presentano la fessura precentrale nel lobo anteriore e quella prepiramidale nel lobo posteriore. Verso la XV settimana iniziano i processi di fissurazione e suddivisione in lobi, lobuli e folia. A XXIV settimane tutti i lobuli sono definiti (7). Il numero dei folia cerebellari raggiungerà il completo sviluppo entro i primi due mesi di vita postnatale.

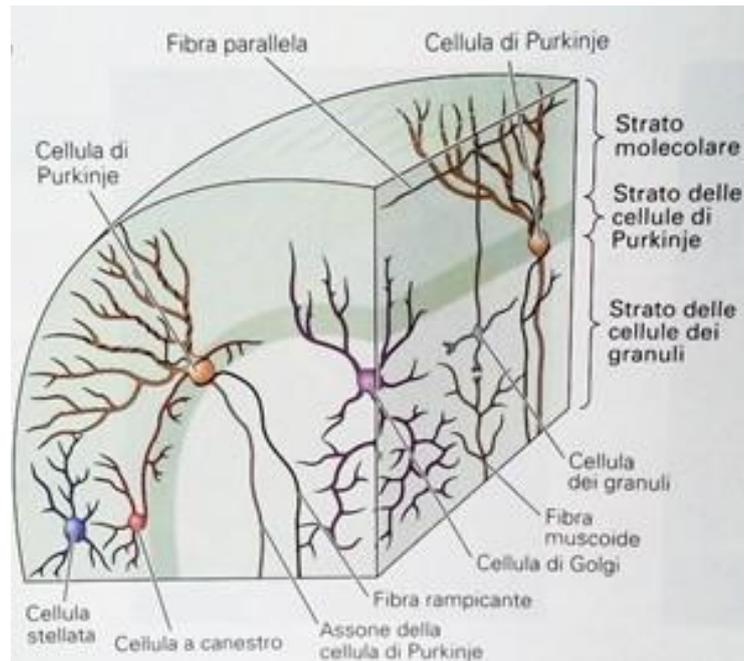
L'istogenesi cerebellare, cioè il processo di proliferazione e differenziazione cellulare, è correlato all'attività di due distinte aree germinali: la zona ventricolo-ependimale, da cui si originano i neuroni dei nuclei cerebellari profondi, le cellule del Purkinje e gli interneuroni; dai labbri rombici deriva, altresì, lo strato granulare esterno (8).

Dalla zona ventricolo-ependimale migrano nella lamina alare, con movimento radiale, prima i neuroblasti destinati a formare i nuclei profondi e, poco dopo, quelli che si differenzieranno in cellule di Purkinje. Presentandosi più lenta, quest'ultima migrazione, tali cellule oltrepassano i nuclei profondi, per disporsi nella zona subcorticale.

Dal labbro rombico, intorno alla VIII settimana di sviluppo, migrano invece i neuroblasti, portandosi oltre la superficie cerebellare extraventricolare e formando il transitorio *strato granulare esterno*. Alla XIV settimana esso copre l'intero cervelletto, alla XXIV settimana raggiunge il massimo spessore, alla XXX settimana comincia a scomparire ed è assente ai due anni di vita dell'individuo. Le cellule di questo strato transitorio proliferano e si differenziano per andare a formare lo *strato molecolare esterno*. Alcune cellule, invece, migrano all'interno, in profondità rispetto allo strato molecolare e allo strato delle cellule del Purkinje, per formare lo *strato granulare interno* (9).

L'intensa proliferazione di questi strati cellulari è responsabile dello sviluppo dei *folia*. L'esito di questi processi è la composizione della corteccia cerebellare, costituita da tre strati sovrapposti che dall'esterno all'interno sono precisamente lo *strato molecolare*, lo *strato delle cellule del Purkinje* e lo *strato granulare*.

La sua completa maturazione e specializzazione appare, pertanto, il risultato di un complesso processo di differenziazione e migrazione cellulare che inizia nel periodo fetale e continua fino ai 15 mesi di vita postnatale. Il cervelletto, alla nascita, è morfologicamente identico a quello adulto, tranne che per le dimensioni inferiori.



**Figura 5** Cellule della corteccia cerebellare

## 1.4 Anatomia funzionale del cervelletto

Il cervelletto è parte di una complessa rete di legami cerebro-cerebellari e cerebellari-cerebrali che connettono anatomicamente e funzionalmente parti distinte della corteccia. Il cervelletto si divide in tre aree funzionali con differente origine filogenetica, ciascuna delle quali è collegata attraverso circuiti afferenti ed efferenti con le strutture circostanti (10).

Il *Vestibolocerebello* è costituito dal lobo flocculonodulare e corrisponde all'area filogeneticamente più antica. Esso riceve informazioni dal sistema visivo e vestibolare e, a sua volta, le proietta ai nuclei vestibolari. Queste strutture cerebellari sono essenziali per il mantenimento dell'equilibrio e della coordinazione del movimento degli occhi con i movimenti della testa e con l'asse corporeo. Le lesioni che interessano queste strutture danno origine a forme di atassia e di nistagmo (11).

Lo *Spinocerebello* include il verme cerebellare e la porzione intermedia degli emisferi. Esso riceve informazioni sensoriali e propriocettive dal midollo spinale, così come dai sistemi visivo, uditivo e vestibolare e le proietta, attraverso i nuclei

cerebellari profondi, alle stazioni del tronco, al talamo e alla corteccia. La funzione dello spinocerebello è il controllo e l'esecuzione delle sequenze motorie e la modulazione della direzione e della fluidità del movimento. Ha anche un ruolo nella regolazione del tono muscolare, governando l'attività di specifici motoneuroni nel midollo spinale. Ha, inoltre, un ruolo nella sfera dei comportamenti affettivi e nella produzione verbale. Eventuali lesioni in questa struttura causano atassia, scomposizione dei movimenti, asinergia degli arti, possibile alterazione del linguaggio (11).

Il *Cerebrocerebello* è rappresentato dalla porzione laterale degli emisferi cerebellari e rappresenta la porzione filogeneticamente più recente. Riceve informazioni non solo dalle aree motorie, ma anche da quelle premotorie, sensoriali e associative della corteccia cerebrale. Manda impulsi, attraverso i nuclei dentati e i nuclei talamici controlaterali, alla corteccia motoria primaria, all'area premotoria e a quella prefrontale. Il cerebrocerebello ha un ruolo importante nella regolazione temporale delle sequenze motorie, cioè modula l'inizio del movimento e l'alternanza tra l'attività degli agonisti e degli antagonisti, rappresentando, quindi, un ruolo importante nella pianificazione dei movimenti volontari e automatici. Altro ruolo importante si evidenzia nelle funzioni non motorie, come i fenomeni cognitivi, gli stati emozionali e il linguaggio. Una lesione, a questo livello, può essere caratterizzata, pertanto, da disartria, dismetria, scarsa coordinazione e da alterazioni delle funzioni cognitive (11).

## CAPITOLO II

# LE MALFORMAZIONI CEREBELLARI

### 2.1 Introduzione

La particolare architettura del cervelletto e il suo lento sviluppo embriologico, lo rendono suscettibile a insulti di varia natura. Le patologie cerebellari hanno, infatti, varia eziopatogenesi, presentandosi sotto forma di atassie cerebellari, malformazioni congenite o eventuali condizioni acquisite progressivamente.

Nell'iter di questo lavoro, si è posta l'attenzione sulle cause malformative delle patologie cerebellari. Nel periodo perinatale, infatti, le malformazioni della fossa cranica posteriore hanno un'incidenza stimata intorno a 1 caso su 5000 nati vivi e rappresentano le più comuni malformazioni diagnosticate nel periodo fetale, anche se la loro prevalenza non è ancora del tutto chiara. Le malformazioni cerebellari costituiscono una piccola ma importante classe delle malformazioni del sistema nervoso centrale. Rispetto alle anomalie sovratentoriali, sono meno comuni e variano nella loro presentazione clinica e anatomica (12). Possono presentarsi come delle entità isolate o in associazione ad altre alterazioni del sistema nervoso centrale (6).

Nell'ultimo decennio, tre differenti fattori hanno permesso di risollevarne il livello di interesse e di importanza delle malformazioni della fossa cranica posteriore:

- i progressi fatti nella comprensione dello sviluppo del rombencefalo e dei meccanismi genetici che lo regolano (8);
- i progressi fatti nel neuroimaging, con tecniche sempre più avanzate che permettono una migliore visualizzazione e un

riconoscimento di maggior dettagli nella fossa cranica posteriore (13);

- l'evidenza che il cervelletto non è cruciale solamente per la coordinazione motoria, ma ha un ruolo fondamentale in un vasto range di funzioni non motorie quali quella percettiva, linguistica, cognitiva, affettiva; quindi al cervelletto è riconosciuto il ruolo di un importante centro associativo per le alte funzioni cognitive (14);

## **2.2 Caratteristiche cliniche delle malformazioni cerebellari**

Il quadro clinico con cui si presentano le malattie cerebellari non può essere ben identificato nelle fasi precoci dell'infanzia, in quanto il sistema cerebellare è ancora incompleto alla nascita. Di conseguenza, anche nei bambini non affetti dalla patologia, le funzioni cerebellari vengono acquisite durante i primi anni dello sviluppo e alcune caratteristiche, come la scarsa coordinazione motoria, sono fisiologiche nei primi due anni di vita. I tipici segni di disfunzione motoria, pertanto, risultano evidenti una volta che le funzioni cerebellari si integrano nei complessi circuiti del sistema nervoso centrale (11).

I segni clinici di disfunzione cerebellare possono manifestarsi in vari modi e dipendono dal sito ove si evidenzia la lesione e dallo stadio di sviluppo motorio del bambino.

La specificità dei circuiti anatomici nel sistema cerebellare indica che aree diverse del cervelletto interagiscono con precise aree della corteccia cerebrale. Questi circuiti rappresentano le basi strutturali per le subunità funzionali, determinando un'organizzazione topografica delle funzioni motorie e cognitive nel cervelletto stesso. In questo schema, il lobo anteriore è principalmente coinvolto nel controllo motorio; il lobo posteriore, invece, è più interessato nelle funzioni esecutive, visuo-spaziali e linguistiche; il verme cerebellare esplica il suo ruolo nella sfera dei comportamenti affettivi e relazionali e nella produzione verbale (15).

I tipici segni e sintomi di un disordine cerebellare rientrano nel quadro di *sindrome motoria cerebellare*. Il segno patognomonico è rappresentato dall'atassia. Negli stadi precoci l'equilibrio è scarso, vi è l'incapacità di stare su una gamba; con il progredire della condizione, la camminata si caratterizza per un'andatura a base allargata con la tendenza a barcollare da un lato all'altro, voltarsi risulta problematico ed esita spesso in cadute. Quando l'atassia è severa, i soggetti non sono in grado di stare in piedi o camminare senza un sostegno.

Molte altre anomalie motorie si possono inoltre osservare. La dismetria delle estremità, una difficoltà nel controllo dell'ampiezza dei movimenti; la disdiadococinesia, la quale consiste nell'impossibilità di eseguire movimenti rapidi alternati; a ciò si aggiunge, altresì, una diminuzione del tono muscolare e forme di tremore. Elemento caratteristico è il nistagmo, presente con un'oscillazione dei bulbi oculari in direzione orizzontale e spesso anche verticale. Il linguaggio subisce anch'esso delle alterazioni, con l'evidenziarsi di disartria e di un eloquio lento, dal ritmo irregolare e dal tono di voce variabile.

Le lesioni cerebellari non sempre, però, si manifestano con questa sindrome motoria. Schmahmann e Sherman, infatti, nel 1998 descrissero un complesso pattern comportamentale chiamato *sindrome cerebellare cognitivo-affettiva*, definita dall'associazione di deficit cognitivi, di disordini del linguaggio e della sfera affettiva (16). La sindrome, più precisamente, appare caratterizzata da:

- alterazioni delle funzioni esecutive, che include la pianificazione, i ragionamenti astratti, la fluidità verbale e la memoria di lavoro;
- deficit cognitivo spaziale, spesso associato a distraibilità, disattenzione, mancanza di organizzazione visuo-spaziale e deficit di memoria;
- alterazioni del linguaggio che includono la disprosodia, l'agrammatismo e una lieve anomia;

- disordini affettivi con cambiamenti della personalità, quali l'appiattimento o l'ottundimento dell'affettività, con relativi comportamenti inappropriati (16).

Le alterazioni cognitive e affettive, proprio nelle malformazioni cerebellari, risultano essere più rilevanti dei deficit motori e anche più severe e meno specifiche di quelle osservate nei pazienti con lesioni acquisite.

### **2.3 Classificazione delle malformazioni cerebellari**

Definire e classificare le malformazioni cerebellari e, più in generale, le malformazioni della fossa cranica posteriore, risulta difficile. Diverse classificazioni sono state proposte, sulla base dell'embriologia, della morfologia, della clinica, ma nessuna di esse risulta essere completamente soddisfacente e universalmente accettata (17).

Barkovich e colleghi, ad esempio, hanno proposto uno schema di classificazione che combinava eventi embriologici noti e mutazioni genetiche, dividendo le malformazioni del mesencefalo e del rombencefalo in quattro gruppi: malformazioni secondarie a un difetto di pattern precoce, malformazioni generalizzate dell'encefalo che coinvolgono significativamente il cervelletto e il tronco encefalico, malformazioni localizzate che interessano principalmente il cervelletto e il tronco encefalico, combinazione di ipoplasia e atrofia in disordini degenerativi a presunta origine prenatale (18).

Lo studioso Tortori-Donati in un lavoro svolto con altri colleghi ha proposto, invece, una classificazione sulla base della morfologia e dell'architettura cerebellare, distinguendo le anomalie della fossa cranica posteriore in due grandi categorie: la prima rappresentata dalle malformazioni cistiche, associate a ingrandimento della fossa cranica posteriore per raccolta di fluido cerebrospinale nello spazio subaracnoideo pericerebellare e la seconda da malformazioni non cistiche, nelle quali la fossa posteriore ha

dimensioni normali e la raccolta del liquor è secondaria a un difetto primario dello sviluppo cerebellare (19).

La classificazione cui faremo riferimento in questo lavoro è stata redatta in una review del 2003 con la proposta di uno schema di classificazione delle malformazioni, basato sulla derivazione embriologica delle strutture del mesencefalo e del rombencefalo (20).

Le malformazioni nella suddetta review vengono suddivise nella seguente modalità:

- *Malformazioni del mesencefalo e del rombencefalo*
  - Ipoplasia-displasia del tronco encefalico-cervelletto
  - Malformazione di Chiari tipo II
  - Lissencefalia “cobblestone” con malformazione mesencefalo-rombencefalo
  - Malformazioni associate al segno del dente molare
    - Sindrome di Joubert
    - Sindrome di Joubert e relativi disordini
  - Romboencefalosinapsi
- *Malformazioni che colpiscono principalmente il mesencefalo*
- *Malformazioni che colpiscono principalmente il cervelletto*
  - Ipoplasia cerebellare
  - Ipoplasia Paleocerebellare (colpisce principalmente il verme)
    - Malformazione di Dandy-Walker
    - Ipoplasia del verme cerebellare
  - Ipoplasia Neocerebellare (colpisce emisferi e verme)
- *Malformazioni che colpiscono principalmente il basso rombencefalo*
  - Malformazione di Chiari tipo I
  - Aplasia dei nervi cranici e dei nuclei
    - Sindrome di Möbius

- Sindrome della retrazione di Duane
- *Anomalie della fossa posteriore*
  - Raccolta anomala di fluido
    - Cisti aracnoidea
    - Cisti della tasca di Blake
    - Mega cisterna magna
  - Struttura anomala dell'osso e dell'encefalo
- *Malformazioni associate con degenerazioni a insorgenza prenatale*
  - Ipoplasia ponto-cerebellare di tipo I, tipo II, tipo III
  - Disordini congeniti della glicosilazione.

Verrà trattata, a questo punto, brevemente ciascuna delle suddette malformazioni e ci si soffermerà, con maggiore attenzione, sulle principali patologie, evidenziate nella casistica esaminata presso il reparto di Neuropediatria della Clinica Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana:

Ipoplasia-displasia del tronco encefalico-cervelletto: l'ipoplasia consiste in un incompleto sviluppo dell'organo, mentre la displasia si presenta come un'anomala maturazione delle cellule. Di conseguenza, ciò che si evidenzia è un ingrandimento, a forma di un "simil-quadrato", del quarto ventricolo, un'ipoplasia del verme cerebellare e delle lievi anomalie del tronco encefalico, quali l'allungamento del mesencefalo o la riduzione del ponte. Dal punto di vista clinico, il quadro appare piuttosto omogeneo, presentandosi con atassia non progressiva e disabilità intellettive di grado variabile che spaziano da alterazioni del linguaggio, come deficit grammaticali, semantici, verbali a difficoltà riscontrabili nella percezione visuo-spaziale e nella memoria verbale (21).

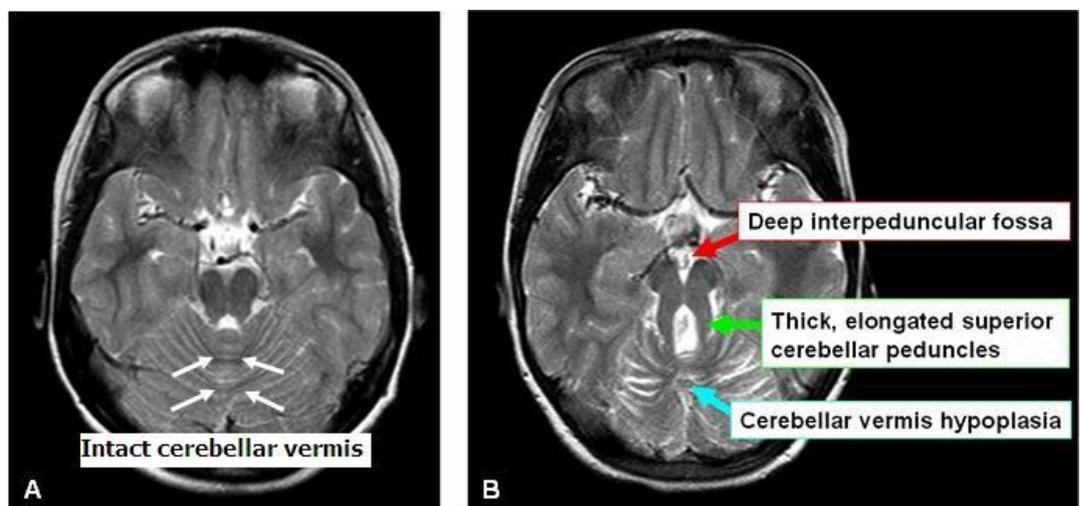
Malformazione di Chiari tipo II: è una complessa malformazione che interessa il midollo spinale e il rombencefalo, caratterizzata dall'erniazione

delle tonsille cerebellari attraverso il forame magno, dalla dislocazione del midollo allungato nel canale cervicale, da un allungamento del quarto ventricolo e dalla presenza di mielomeningocele. Di solito, il quadro appena delineato si presenta già alla nascita. Clinicamente l'elemento caratterizzante consiste in un idrocefalo progressivo, a cui si aggiungono, altresì, deficit degli ultimi nervi cranici, turbe della deglutizione, stridore laringeo da paralisi delle corde vocali e disturbi cerebellari, quali il nistagmo e l'atassia (17).

Lissencefalia "cobblestone": l'alterazione viene così chiamata per via dell'aspetto della corteccia cerebrale, liscia e simile alle pietre del tipico acciottolato romano. Essa risulta essere caratterizzata dalla combinazione di displasia corticale, di dismielinizzazione, di displasia del cervelletto con presenza di cisti e, infine, con la manifestazione di ipoplasia del tronco encefalico. Dal punto di vista patogenetico, le suddette anomalie sono l'esito di un'eccessiva migrazione di neuroni dalla zona limitante della matrice germinale verso lo spazio subaracnoideo; codesto processo comporta la formazione di uno strato neurogliale extracorticale, responsabile di un aspetto irregolare. Clinicamente si possono associare una grave ipotonia e un idrocefalo congeniti (22).

Malformazioni associate al segno del dente molare: il suddetto segno rappresenta una peculiare caratteristica visualizzabile alla risonanza magnetica. Gli elementi che lo contraddistinguono sono: un'ipoplasia del verme cerebellare, una profonda fossa interpeduncolare, un allungamento e un ispessimento dei peduncoli cerebellari superiori che risultano, pertanto, orientati orizzontalmente. Gli elementi sopracitati fanno sì che si venga a delineare propriamente l'aspetto di "dente molare" (11). Le sindromi associate sono molteplici: la più comune e, maggiormente studiata, è la Sindrome di Joubert (JS); si presenta, inoltre, una serie di condizioni che hanno in comune con la JS il sopracitato segno del dente molare oltre che la sintomatologia neurologica, a cui si aggiunge un interessamento multiorgano, che si evidenzia, principalmente, nei reni, nella retina, nel fegato e nel sistema scheletrico, sono le cosiddette Malattie correlate alla Sindrome di Joubert. Tutti i geni coinvolti

nella patologia codificano per le proteine del cilio primario (un sofisticato organello che si trova in diversi tessuti, inclusi le cellule neuronali, i fotorecettori della retina e l'epitelio dei tubuli renali; svolge un ruolo fondamentale nei meccanismi di comunicazione inter e intracellulare e nel mantenimento dell'omeostasi cellulare e, pertanto, un difetto impedisce la corretta proliferazione cellulare) (20). La Sindrome di Joubert è una patologia autosomica recessiva, sospettabile in tutti i neonati che manifestano ipotonia, anomali movimenti degli occhi quali nistagmo e aprassia oculo-motoria, alterazione del pattern respiratorio con episodi alternanti di apnea e tachipnea, alterazioni delle funzioni cognitive e successivamente deficit nell'espressione linguistica, nel flusso verbale e nella povertà del vocabolario utilizzato. Un ulteriore elemento che si aggiunge è una "facies" caratterizzata dalla presenza di una testa di dimensioni superiori alla norma, di una fronte prominente, di sopracciglia arcuate, di uno strabismo convergente. La prognosi della Sindrome di Joubert classica può variare, da una forma lieve a una più severa; mentre le malattie correlate alla sindrome di Joubert hanno una prognosi più severa (23).



**Figura 6** Segno del dente molare (Parisi MA, *AM J Med Genet C Semin Med Genet*, 2009)

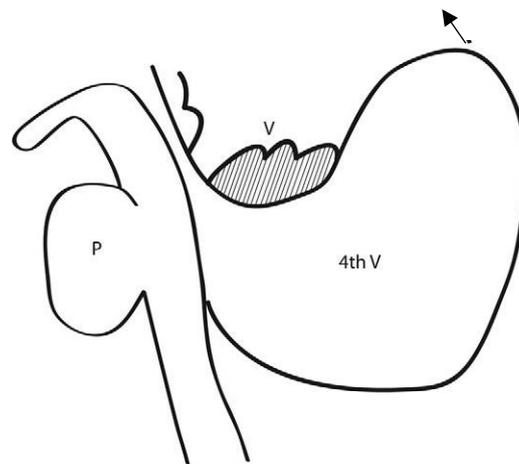
Romboencefalosinapsi: è una rara malformazione cerebellare, nella quale si evidenziano un'ipoplasia del verme, una fusione degli emisferi cerebellari sulla linea mediana e una fusione dei nuclei dentati e dei peduncoli

cerebellari superiori. La maggior parte dei pazienti si presenta con idrocefalo a cui sono associate anomalie sopratentoriali. La patologia è l'esito di un'alterazione dell'induzione neurale e della differenziazione delle strutture della linea mediana. I bambini si presentano con ritardo dello sviluppo, atassia, epilessia (17).

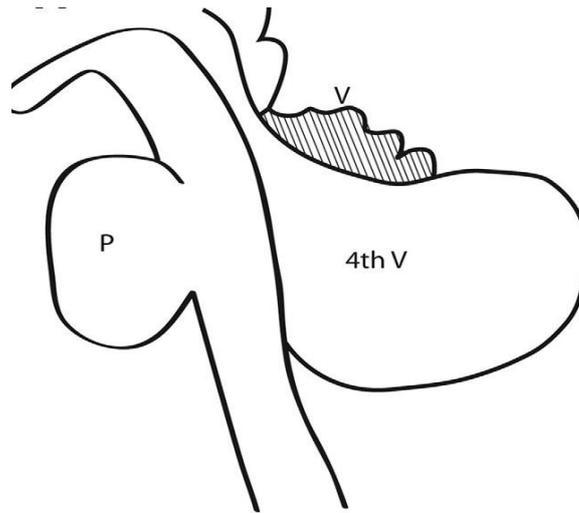
Ipoplasia cerebellare: è la caratteristica di un gruppo eterogeneo di malattie causate da alterazioni genetiche e metaboliche (24). Essa si può presentare in forma sporadica o in forma familiare, con ritrovamenti isolati o in associazione con anomalie cromosomiche, malattie metaboliche o altre malformazioni cerebrali. L'ipoplasia denota un incompleto sviluppo del cervelletto a cui consegue una riduzione del volume cerebellare, che mantiene, però, una forma pressoché normale. Sulla base dell'imaging essa può essere classificata in forma generalizzata e in forma focale: la prima interessa emisferi e verme, la seconda solamente una delle due parti. Sulla base dell'istopatologia, si distingue un tipo 1 con *folia* cerebellari, normali in dimensioni e configurazioni, e un tipo 2 in cui si ha una perdita di componenti cerebellari con fessure prominenti. Il tipo 1 rappresenta la conseguenza di un'alterazione di migrazione e differenziazione cellulare; il tipo 2, al contrario, appare la conseguenza di un disordine di proliferazione cellulare. Dal punto di vista clinico, i pazienti si presentano nell'infanzia con ipotonia e deficit motori mentre gli altri segni cerebellari si manifestano tardivamente e comprendono deficit di memoria visuo-spaziale e verbale e difficoltà nella fonologia del linguaggio, nel lessico e nella sintassi (17).

Malformazione di Dandy-Walker: i componenti chiave di questa malformazione includono l'ipoplasia del verme cerebellare, la dilatazione cistica del quarto ventricolo e un allargamento della fossa posteriore con il dislocamento superiore del seno trasverso, del tentorio del cervelletto e del confluente dei seni. L'idrocefalo, seppur presente in una buona percentuale dei casi, non fa parte dei criteri essenziali che definiscono la patologia (25). L'eziologia rimane poco chiara, multifattoriale ed eterogenea e presume spesso un'origine genetica. Dal punto di vista patogenetico, è causato da un arresto di

sviluppo del rombencefalo, con la perdita di fusione nella linea mediana. Ne consegue una persistenza dell'area membranosa anteriore, la quale si espande ed ernia posteriormente, interponendosi tra il verme ipoplastico e il plesso corioideo. Nell'ambito di questa malformazione, è stata identificata una variante, la Dandy-Walker variante, la quale si presenta con un minor grado di ipoplasia del verme cerebellare e con un quarto ventricolo non così grande da produrre un allargamento della fossa posteriore. L'utilizzo di tale termine è, tuttavia, controverso in quanto alcuni studiosi lo definiscono come privo di specificità o anche confusionario, mentre altri lo accettano come una possibile relativa variante (20). La presentazione clinica dipende dal grado dell'idrocefalo, dall'età di diagnosi e comprende una scarsa coordinazione dei movimenti della testa, un ritardo dello sviluppo motorio, l'atassia e il nistagmo. La prognosi è, generalmente, buona se non vi sono a essa associate anomalie sopratentoriali (23).

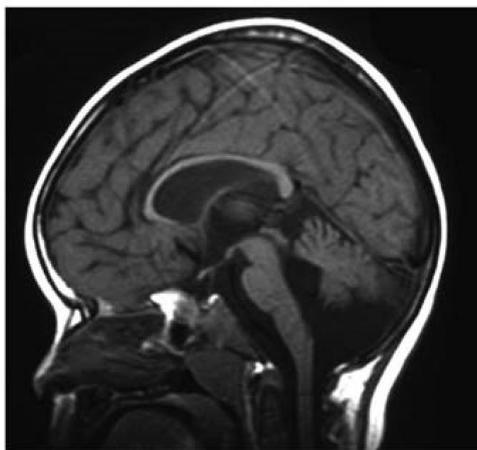


**Figura 7** Malformazione di Dandy-Walker: dilatazione cistica del quarto ventricolo, verme ipoplastico, elevazione del tentorio (freccia) (Tortori-Donati P, *Brain Malformations, Pediatric Neuroradiology*, Springer, 2005)



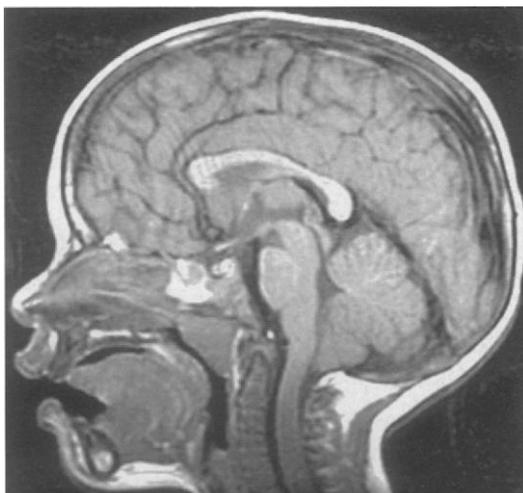
**Figura 8** Dandy-Walwer variante: si evidenzia il minor ingrandimento del quarto ventricolo (*Tortori-Donati P, Brain Malformations, Pediatric Neuroradiology, Springer, 2005*)

Ipoplasia del verme cerebellare: è una malformazione molto più comune rispetto alla Dandy-Walker e rappresenta approssimativamente circa un terzo dei casi di tutte le malformazioni della fossa posteriore (26). L'ipoplasia è associata a un lieve ingrandimento del quarto ventricolo, senza elevazione del tentorio e con la fossa posteriore di dimensioni normali. La patogenesi è legata a un arresto e a un'incompleta crescita verso il basso del verme che determina, sulla linea mediana, uno spazio ingrandito con aumento del fluido cerebrospinale. Tutti i bambini presentano un ritardo dello sviluppo che può variare da un grado severo a dei deficit più moderati e il medesimo discorso vale anche per le alterazioni del linguaggio. Il ritardo dello sviluppo motorio è presente in tutti i bambini, ma appare di un grado inferiore, pur permanendo ipotonia e atassia (23).



**Figura 9** Ipoplasia del verme cerebellare e aumento del fluido cerebrospinale (Parisi MA, AM J Med Genet C Semin Med Genet, 2009)

Malformazione di Chiari tipo I: si presenta con la protrusione degli emisferi cerebellari oltre 5 mm al di sotto del forame magno. Il midollo allungato non è dislocato caudalmente e non vi sono anomalie sopratentoriali. Questa alterazione rappresenta l'esito della presenza di una piccola fossa posteriore: infatti, vi è una correlazione fra la dimensione della stessa e il grado di ectopia tonsillare. La sintomatologia clinica non è visibile fino all'adolescenza o talvolta fino all'età adulta e comprende sintomi quali il mal di testa, le vertigini, la raucedine e segni cerebellari progressivi, quali l'atassia, il nistagmo, i deficit motori e sensitivi ed episodi non spiegabili di perdita di coscienza (27).



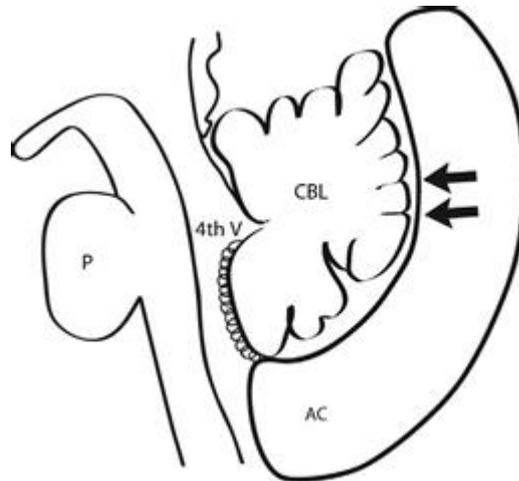
**Figura 10** Malformazione di Chiari tipo I: protrusione delle tonsille cerebellari attraverso il forame magno (Niesen, *Malformations of posterior fossa*, *PediatricNeurology*, 2002)

Sindrome di Möbius: è una malattia rara, una forma congenita di paralisi oculo-facciale. Essa è causata da un'anomalia di sviluppo del VII nervo cranico (nervo facciale) e, nella maggior parte dei casi, anche del VI (nervo abducente). I nuclei di questi nervi derivano da precursori neuronali del rombencefalo; essi mostrano comportamenti migratori programmati e inviano assoni ai target periferici. Le mutazioni dei geni predisposti, pertanto, possono condurre ad una disgenesia dei nuclei e a una errata distribuzione dei nervi ai muscoli target. I neonati presentano difficoltà alla suzione, scialorrea e strabismo. Ne conseguono, successivamente, un'amimia facciale, un'incapacità di sorridere e di ammiccare, deformità della lingua e anomalie della mandibola, associate a una ipotonia che può comportare un ritardo nell'acquisizione della deambulazione (28).

Sindrome della retrazione di Duane: è una malattia rara, una forma congenita di strabismo con limitazione dei movimenti oculari laterali e retrazione del globo. Essa è causata dal mancato sviluppo del nucleo o del nervo abducente al livello del ponte, che procura l'assenza della normale innervazione del muscolo retto laterale nel lato compromesso. Di solito, si presenta in forma monolaterale (29).

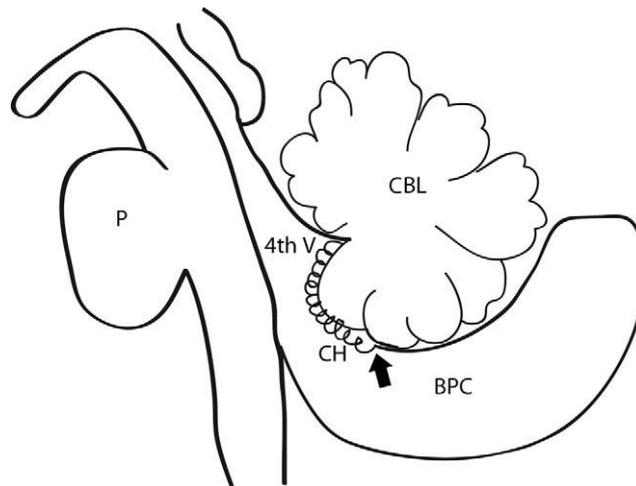
Cisti aracnoidea: sebbene sia per lo più una variante dello sviluppo che una vera e propria malformazione, essa viene comunque inserita nel quadro delle malformazioni cistiche della fossa cranica posteriore (30). È una lesione benigna, una raccolta di fluido cerebrospinale che si sviluppa all'interno della membrana aracnoidea e non è comunicante né con lo spazio subaracnoideo circostante né con il sistema ventricolare, si può presentare in qualsiasi sede della fossa cranica posteriore. Vi può essere una progressiva espansione della cisti o per un meccanismo a valvola o per una secrezione di fluido da parte della parete della cisti. La cisti quando assume dimensioni elevate, tale da creare fenomeni compressivi sulle strutture circostanti, diventa sintomatica. Se di dimensioni elevate, essa può causare distorsione ed effetto massa sul cervelletto e potrebbe, inoltre, determinare idrocefalo. L'atassia e l'asimmetria cranica, dovuti all'effetto massa, sono frequenti, mentre il ritardo dello

sviluppo e il sorgere di problemi comportamentali appaiono meno comuni. Comunque la maggior parte delle cisti aracnoidee si presenta come un ritrovamento occasionale in pazienti solitamente asintomatici (25).



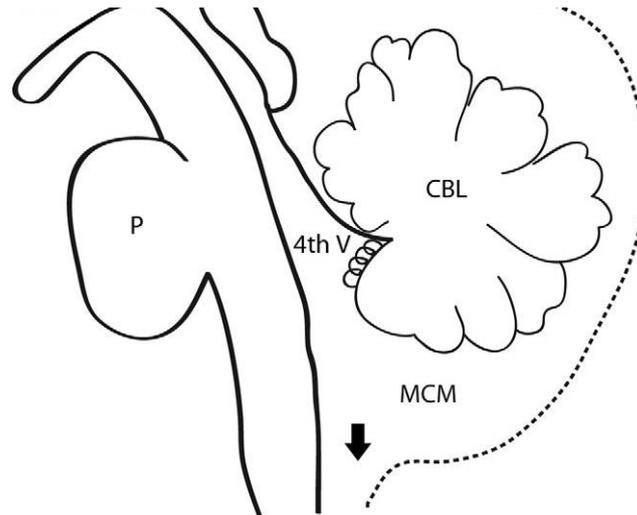
**Figura 11** Cisti aracnoidea: raccolta nella fossa posteriore che comprime il cervelletto posteriormente (frecce) (Tortori-Donati P, *Brain Malformations, Pediatric Neuroradiology, Springer, 2005*)

Cisti della tasca di Blake: è una protrusione inferiore del quarto ventricolo risultante da un'espansione a forma di dito di un guanto dell'area membranosa posteriore. Nella normale embriogenesi, la tasca di Blake è una struttura transitoria che inizialmente non comunica con lo spazio subaracnoideo posteriore, ma, intorno al quarto mese di gravidanza, si canalizza, costituendo il forame di Magendie. In molti casi la permeabilizzazione fallisce e si ha la persistenza della suddetta cisti (25). La relativa anomala crescita causa un ingrandimento della fossa posteriore con una raccolta attiva di fluido nello spazio infra e retro-cerebellare che comunica con il quarto ventricolo. Il verme è così completamente formato e compresso dall'effetto massa, esercitato dalla cisti (11).



**Figura 12** Cisti della tasca di Blake: cisti comunicante con il quarto ventricolo e anomala posizione del plesso corioideo (freccie) (Tortori-Donati P, *Brain Malformations, Pediatric Neuroradiology*, Springer, 2005)

Mega cisterna magna: rappresenta una variazione dello sviluppo della fossa cranica posteriore, caratterizzato da un'espansione della cisterna magna che va a comunicare liberamente con il quarto ventricolo e con lo spazio subaracnoideo peri-cerebellare. Il verme e gli emisferi cerebellari sono morfologicamente normali e un'altra caratteristica è rappresentata dall'assenza dell'idrocefalo. Quando la raccolta è veramente grande, essa può causare un'impronta sull'osso occipitale. I pazienti, che evidenziano una mega cisterna magna, non presentano di solito sintomi neurologici. La patologia appare, pertanto, come una lesione asintomatica, che, spesso, viene scoperta incidentalmente (25).



**Figura 13** Mega cisterna magna: comunicazione fra la cisterna magna, il quarto ventricolo e lo spazio subaracnoideo (Tortori-Donati P, *Brain Malformations, Pediatric Neuroradiology, Springer, 2005*)

Ipoplasia ponto-cerebellare: indica un gruppo di malattie neurodegenerative autosomiche recessive con insorgenza prenatale. Le stesse si caratterizzano per la progressiva atrofia del ponte ventrale e, spesso, dei nuclei olivari inferiori, del verme e degli emisferi cerebellari. Sono stati identificati, altresì, circa dieci sottotipi di tale alterazione con differenti genotipi e fenotipi, ma quelli meglio caratterizzati sono tre (20). Nel tipo 1 l'ipoplasia del ponte e del cervelletto si presenta in combinazione con atrofia muscolo-spinale; la relativa sintomatologia comprende ipotonia neonatale, contratture congenite, insufficienza ventilatoria a cui consegue, nei casi più estremi, una morte precoce intorno agli 8-10 mesi (17). Il tipo 2 presenta la stessa istopatologia del tipo 1, ma le corna anteriori dei motoneuroni sono normali. I pazienti appaiono agitati, con difficoltà nella deglutizione nel periodo neonatale, a cui consegue una progressiva microcefalia e un ritardo psicomotorio (17). Il tipo 3, infine, presenta atrofia del cervelletto con progressiva microcefalia e segni di severa ipotonia, di severa atrofia ottica e di un severo ritardo mentale (17).

Disordini congeniti della glicosilazione: consistono in un gruppo di malattie autosomiche recessive che interessano la sintesi glicoproteica e sono associate a diversi deficit enzimatici. Si caratterizza per un'ipoplasia pontocerebellare e per un'atrofia cerebellare sovrapposta, la quale si sviluppa tardivamente. In generale, i soggetti presentano fin dalla prima infanzia un interessamento multisistemico, un'anomala distribuzione del grasso, dei capezzoli retratti e dei segni neurologici, quali ipotonia, iporeflessia e strabismo. Forme di atassia potrebbero anche svilupparsi in numerosi pazienti (23).

## CAPITOLO III

### ANALISI DELLA CASISTICA

#### 3.1 Scopo della tesi

Lo studio oggetto di questo lavoro è stato condotto presso l'ambulatorio di Neuropediatria della Clinica Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana. A tale servizio afferiscono pazienti con patologie neurologiche di varia natura e nel nostro studio l'attenzione è stata focalizzata su una casistica selezionata di pazienti risultati affetti da quadri malformativi cerebellari. L'obiettivo dell'indagine effettuata è consistito nell'analisi di tale casistica: in particolare sono state esaminate le motivazioni che hanno condotto i suddetti pazienti a rivolgersi alle cure ospedaliere, considerando le modalità di presentazione dei sintomi, indagando il quadro familiare, le indagini diagnostiche eseguite e l'eventuale follow-up.

Tutti i pazienti, sulla base della risonanza magnetica, sono stati caratterizzati, pertanto, in termini di localizzazione anatomica della lesione e della seguente compromissione della funzione cerebellare, sottolineando, altresì, come a precise sedi corrispondano quadri clinici differenti.

Si è voluto, inoltre, evidenziare come la presentazione clinica della suddetta patologia sia molto variabile: talune forme sono state scoperte incidentalmente, in quanto i sintomi presentati non indirizzavano in primis verso un quadro malformativo cerebellare; altre, invece, si caratterizzavano per dei quadri clinici di forte sospetto fin dall'esordio dei sintomi.

Si è ribadita, infine, l'importanza di una diagnosi precoce e la valenza di un attento follow-up nel tempo.

### 3.2 Materiali e metodi

La casistica esaminata è relativa ad un arco di tempo di sette anni che va, precisamente, dal 2009 al 2016. I pazienti sono stati inviati all'ambulatorio neuropediatrico, in seguito ad una richiesta di visita da parte dei propri medici curanti o previo ricorso alle cure del pronto soccorso da cui i soggetti sono stati poi indirizzati a specifici controlli ambulatoriali.

I pazienti in questione sono tredici, cinque femmine e otto maschi; l'età, all'epoca della consultazione ambulatoriale, risulta compresa da poco meno di 1 anno a 13 anni, con un'età media di circa 6 anni.

Per ogni paziente è stata effettuata un'attenta anamnesi familiare e personale, un accurato esame obiettivo generale e neurologico e sono stati considerati, inoltre, l'ambito psicologico-comportamentale, quello logopedico e quello motorio. Sono stati eseguiti successivamente esami ematochimici, volti quest'ultimi in particolare ad evidenziare eventuali anomalie genetiche e metaboliche, gli esami strumentali del caso, cioè l'elettroencefalogramma (EEG), la risonanza magnetica (RM), la visita oculistica, l'eco addome ed eventuali ulteriori consulenze (neuropsichiatrica, neurochirurgica).

In particolare l'EEG è stato condotto presso l'ambulatorio di Neuropediatria, utilizzando la disposizione degli elettrodi sullo scalpo secondo lo schema "10-20" di H. Jasper (Federazione Internazionale Società di Elettroencefalografia e Neurofisiologia) e con registrazioni effettuate sia durante la veglia sia durante il sonno fisiologico.

La RM è stata effettuata presso l'ospedale di Cisanello, nella quasi totalità dei casi in anestesia generale, procedendo nello studio dell'encefalo e del tronco encefalico. Si sono ottenute immagini T1, T2 e T2\* dipendenti in sequenza SE, FSE, GRE, FLAIR bidimensionali o tridimensionali. Le immagini strutturali sono state valutate da un neuroradiologo e classificate al fine di una definizione qualitativa del quadro neuroradiologico di ogni paziente.

Le indagini genetiche sono state svolte presso l'Unità Operativa Laboratorio di Genetica Medica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana.

Le indagini metaboliche sono state effettuate presso il Laboratorio Malattie Metaboliche dell'Ospedale Meyer di Firenze.

Per tutti i soggetti si è portato avanti un regolare follow-up, con continui e ripetuti controlli nel tempo.

### **3.3 Casistica**

A questo punto della trattazione, vengono analizzati singolarmente i pazienti, descrivendone, come prima anticipato, il motivo della consulenza, i relativi esami effettuati e l'evoluzione della sintomatologia nel corso del tempo.

In particolare:

PAZIENTE 1: trattasi di un bambino con un regolare accrescimento staturponderale, normale acquisizione della deambulazione, ma con lieve ritardo del linguaggio, con la comparsa delle prime parole intorno ai 24 mesi.

Nei primi giorni del febbraio 2010, all'età di 3 anni, al risveglio, il soggetto in questione presenta un episodio critico caratterizzato da ipertono generalizzato con arti superiori e inferiori in flessione, revulsione dei globi oculari, mioclonie palpebrali e scialorrea. L'episodio si è risolto spontaneamente dopo circa 30 secondi ed è stato seguito da sopore post-critico. A seguito di questi eventi, pertanto, il bambino è stato condotto presso il Pronto Soccorso di Cisanello e, successivamente, ricoverato presso la Clinica Pediatrica dell'Ospedale Santa Chiara.

All'esame neurologico il bambino mostrava vigilanza buona, riflessi normoevocabili e simmetrici, assenza di deficit di forza, assenza di dismetria o atassia. È stato sottolineato un comportamento iperattivo e poco controllabile. Durante il ricovero presenta altri due episodi convulsivi generalizzati per cui si è deciso pertanto di iniziare una terapia con valproato.

All'EEG, effettuato nella veglia e nel sonno, sono emerse delle anomalie parossistiche multifocali con tendenza alla generalizzazione nel sonno, in un tracciato di base discretamente strutturato per l'età.

La RM encefalo evidenzia un quadro dismorfico della fossa cranica posteriore dovuto a una lieve ipoplasia del verme cerebellare inferiore e della porzione inferiore dell'emisfero cerebellare sinistro; il sistema ventricolare è apparso nella norma.

Gli esami genetici (aCGH) sono risultati negativi per la presenza di microdelezioni o microduplicazioni del campione esaminato.

Al suddetto ricovero ne sono seguiti altri tre, in fase di titolazione della terapia: il primo per un analogo episodio di ipertono generalizzato con clonie ai quattro arti, revulsione dei globi oculari, scialorrea; gli altri due per episodi critici preceduti da un urlo e con successiva perdita di coscienza, ipertono generalizzato e clonie ai quattro arti.

La diagnosi del paziente è stata di un quadro caratterizzato da Sindrome Epilettica generalizzata, in soggetto con ritardo nel linguaggio, con lievi turbe comportamentali, in un contesto di malformazione cerebellare costituita prevalentemente da ipoplasia del verme.

Il follow-up del bambino è stato svolto presso l'ambulatorio neuropediatrico con una frequenza dapprima trimestrale, poi semestrale e, infine, annuale. Il paziente non ha più presentato crisi convulsive e ha iniziato la scuola elementare guidato da una maestra di sostegno, con un buon inserimento nella classe e un miglioramento della sua socializzazione. Gli esami strumentali effettuati non riportano significative modificazioni rispetto ai precedenti.

PAZIENTE 2: trattasi di un bambino di circa 6 mesi, il quale, nell'agosto del 2009, è stato inviato presso l'ambulatorio per inquadramento clinico per importante ipotonia assiale con sostegno del capo non ancora acquisito, strabismo convergente e presenza di note dismorfiche al volto. L'esame obiettivo, all'ingresso, ha mostrato condizioni generali discrete con una facies caratterizzata da una breve rima palpebrale, delle sopracciglia arcuate, uno strabismo convergente, dei padiglioni auricolari grandi, la radice del naso piatta, labbra sottili, angoli labiali rivolti verso il

basso. L'esame neurologico ha evidenziato una vigilanza discreta, un'importante ipotonia assiale con scarso controllo del capo, un'aprassia oculomotoria, dei riflessi cutanei superficiali presenti e normoevocabili. Alla visita oculistica è emerso nistagmo e un lieve pallore della pupilla ottica. Alla visita audiologica è stata notata, inoltre, un'ipoacusia bilaterale di entità medio-grave. L'ecocardiogramma ha evidenziato la presenza di forame ovale pervio. Sono stati effettuati gli esami genetici (aCGH), i cui risultati, però, non sono disponibili.

L'EEG ha evidenziato nel sonno modeste anomalie aspecifiche prevalenti a destra. La RM dell'encefalo ha documentato la presenza di anomalie morfologiche caratterizzate da marcata ipoplasia del verme, quarto ventricolo ampio con aspetto dismorfico della giunzione ponto-mesencefalica (segno del dente molare). Viene inoltre descritto lieve ritardo del processo di mielinizzazione cerebrale, da dover monitorare con successiva risonanza dopo il secondo anno di vita.

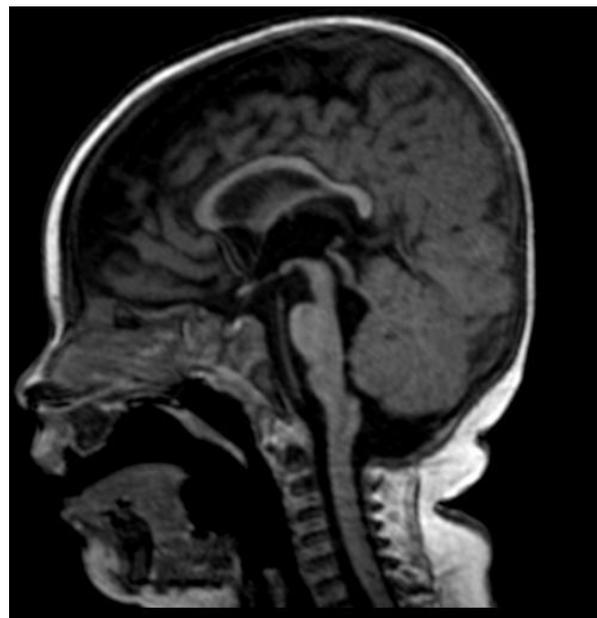


Figure 14 e 15 RM del paziente 2 effettuate presso l'Ospedale di Cisanello di Pisa

Dall'età di 8 mesi il paziente ha cominciato a mostrare anche una caratteristica alterazione del pattern respiratorio con alternanza di 2-3 inspirazioni ravvicinate, seguite da espirazione prolungata.

Sulla base dei dati clinici e strumentali è stato posto pertanto il sospetto di Sindrome di Joubert.

È stato quindi prescritto un percorso fisioterapeutico, iniziato già durante la degenza, volta al miglioramento del controllo del tronco e del capo, all'acquisizione della posizione seduta, a un incremento della capacità di manipolazione. Nonostante sia stato predisposto un successivo controllo presso l'ambulatorio neuropediatrico, si sono, fino ad oggi, perse le tracce del paziente.

PAZIENTE 3: trattasi di un bambino inviato ai controlli neuropediatrici in quanto presentava un ritardo nelle acquisizioni posturo-motorie: infatti, aveva assunto la posizione seduta a 12 mesi e aveva iniziato a 18-20 mesi a deambulare con sostegno, in assenza di deambulazione autonoma. Nel 2013, a circa 21 mesi, è stato condotto all'ambulatorio dove si è rilevato all'esame neurologico uno scarso controllo posturale con oscillazione del tronco sia da seduto sia nella stazione eretta, ipotonia assiale, un quadro di chiara atassia con una deambulazione a base allargata e solo mediante sostegno, manipolazione fine piuttosto scarsa, la presenza di riflessi osteo-tendinei simmetrici con clono. Anche il linguaggio appariva alterato, con un lessico molto scarso. Il bambino presenta, inoltre, una lieve scialorrea.

Gli esami basali e lo screening neurometabolico sono risultati negativi.

L'EEG ha rilevato modeste anomalie aspecifiche in regioni frontocentrali nel sonno con una attività di base lievemente rallentata per l'età.

La RM denota un quadro di ipoplasia cerebellare ad espressione prevalentemente vermiana con un ampliamento degli spazi liquorali e un quarto ventricolo modestamente ampliato.

All'aCGH non si rileva la presenza di microdelezioni o microduplicazioni nel campione esaminato. Sono inoltre in corso indagini genetiche ulteriormente specifiche per le patologie malformative cerebellari presso l'Ospedale Bambin Gesù di Roma.

Viste le caratteristiche del paziente è stato richiesto un consulto presso l'IRCCS Stella Maris di Calambrone dove il paziente ha iniziato cicli di psicomotricità e percorsi di riabilitazione e ulteriore inquadramento diagnostico.

Al successivo controllo Neuroradiologico, effettuato nei primi mesi del 2014, si evidenzia un'evoluzione del quadro, caratterizzata da un maggiore coinvolgimento degli emisferi cerebellari con un assottigliamento dei *folia* cerebellari sia nel verme sia negli emisferi e un ampliamento dello spazio interfoliare e del quarto ventricolo. A questo punto il quadro viene pertanto valutato come una forma di atrofia cerebellare. Il controllo, effettuato l'anno successivo, ancora non presenta, altresì, modificazioni, rimanendo il quadro clinico del paziente pressoché invariato.

PAZIENTE 4: trattasi di una bambina che si presenta nel 2013, all'età di 9 anni, perché da qualche mese lamenta episodi di improvviso dolore pulsante in sede temporale, bilateralmente, di intensità maggiore a sinistra, e della durata di pochi secondi.

L'EEG ha registrato anomalie focali in regione frontoparietale con prevalenza destra, che si accentuano durante l'iperpnea e nel sonno.

La paziente, circa cinque anni prima, aveva effettuato una visita oculistica per episodi di strabismo acuto e aveva eseguito una RM che dimostrava la presenza di una settoriale displasia corticale del versante anteriore della corteccia insulare e dell'opercolo frontale a destra, con aspetto pachigirico della corteccia. Concomitava, quale ulteriore aspetto dismorfico-disontogenetico, un'incompleta fusione dei *folia vermiani superiori*. Il sistema ventricolare è apparso nella norma con strutture mediane in asse. Lo stesso quadro morfologico viene confermato all'esame di risonanza effettuato, in seguito alla visita neuropediatrica, nel quale si è evidenziato, come nuovo elemento, una minima ipoplasia del verme inferiore.

L'esame neurologico è sempre risultato negativo non risultando segni di disfunzione cerebellare.

Le analisi genetiche non hanno fatto emergere microduplicazioni o microdelezioni del campione esaminato né mutazioni note del gene che riguarda le displasie corticali.

Nelle visite di controllo effettuate, circa ogni 4-5 mesi, sono stati notati, inizialmente, continui episodi di cefalea, che, successivamente, con la cura

farmacologica basata sulla prescrizione di magnesio per tre mesi, sono andati in progressiva riduzione.

La paziente prosegue tutt'ora follow-up clinico e EEG.

PAZIENTE 5: trattasi di una bambina di 3 anni, inviata nel 2013 al reparto di Neurologia pediatrica, per valutazione di quadro di ritardo globale di sviluppo (ritardo nella deambulazione e nel linguaggio). La bambina è già seguita presso il servizio di Neuropsichiatria infantile per un ritardo psicomotorio. Dall'età di un anno portava gli occhiali per riscontro di strabismo e miopia. I genitori hanno riferito, inoltre, la presenza di movimenti oscillatori del tronco fin dall'età di 6 mesi, dapprima solamente in posizione seduta, successivamente anche durante il sonno. All'esame obiettivo, si evidenziano note dismorfiche al volto con attaccatura bassa dei capelli sulla fronte, sopracciglia arcuate e folte, rime palpebrali rivolte verso l'alto e l'esterno, estremità del naso ampia e prominente, bocca ampia con labbra carnose e irsutismo generalizzato.

È stata, pertanto, ricoverata per effettuare tutti gli accertamenti del caso. Alla visita cardiologica non sono stati rilevati reperti patologici e anche l'ecografia dell'addome non ha mostrato alterazioni degli organi. La visita audiologica e i potenziali evocati acustici sono apparsi nella norma.

L'EEG registra delle anomalie aspecifiche in regioni frontocentrotemporali, con un tracciato di base ai limiti della norma.

La RM encefalo riporta dismorfismo delle strutture cranio-facciali caratterizzate da apparente microcrania e microcefalia; a livello sottotentoriale, si evidenzia un'ampliamento della fossa cranica posteriore con verticalizzazione del tentorio e un aspetto ipotrofico-ipoplasico delle strutture tronco-encefaliche, con evidente ipoplasia del verme cerebellare inferiore. Il quarto ventricolo risulta dilatato e ampiamente comunicante con una raccolta liquorale infra e retro-cerebellare. Tali anomalie descrivono il quadro della malformazione di Dandy-Walker variante.

All'indagine genetica si evidenzia una delezione interstiziale in posizione 3q24-q25.2 che contiene circa 50 geni noti. Uno di questi geni è il MBNL1 (Muscle blind-like splicing regulator 1), che codifica per proteine leganti l'RNA con una

funzione di regolatore target specifico del precursore dell'mRNA e dell'mRNA maturo; la perdita della sua funzione ha un effetto pleiotropico, influenzando simultaneamente sia tratti fisici sia neurologici.

La diagnosi che è stata effettuata analizzando sia la presentazione clinica della paziente sia i risultati della genetica, è quella della Sindrome di Wisconsin e della forma variante della Malformazione di Dandy-Walker.

La Sindrome di Wisconsin si caratterizza per sopracciglia arcuate e folte, estremità del naso ampia e prominente, labbra carnose, irsutismo; con caratteristica delezione nella regione 3q23q25. Si sottolinea, perciò, come la suddetta paziente rientri pienamente in questo inquadramento clinico (31).

Ai successivi controlli, effettuati semestralmente, non sono state evidenziate alterazioni nei tracciati elettroencefalografici; è stato, altresì, riferito un miglioramento nell'interazione interpersonale e un miglioramento nel linguaggio. La paziente ha proseguito cicli di psicomotricità e di logopedia. Anche la RM encefalo, effettuata l'anno successivo, non ha mostrato significative modificazioni morfologiche.

PAZIENTE 6: trattasi di una bambina che nel 2015, all'età di 2 anni, è stata condotta all'ambulatorio neuropediatrico, per episodi di risvegli notturni caratterizzati da vomito ripetuto fino a 10 episodi in due-tre ore, seguito da un restringimento dello stato di coscienza, da sudorazione profusa e da pallore, i suddetti episodi si sono evidenziati da circa un mese.

L'esame neurologico, al momento della visita, è risultato nella norma. L'EEG ha segnalato delle anomalie nelle regioni frontocentrotemporali, evidenziabili nel sonno, in un tracciato di base normostrutturato per l'età.

La diagnosi che viene posta è quella di una epilessia occipitale benigna early onset, la cosiddetta Sindrome di Panayiotopoulos.

La RM encefalo eseguita a completamento diagnostico mostra un quadro malformativo cerebellare non cistico caratterizzato da reperti dismorfo-displastici

della foliazione e della solcazione cerebellare, sia emisferica sia vermiana, a cui si associa ipoplasia emisferica cerebellare sinistra.

L'analisi genetica ha evidenziato la presenza di microduplicazioni in sede 11q23.2, presenti anche nel padre.

Al controllo trimestrale, i genitori riferiscono il presentarsi di due nuovi episodi: il primo, caratterizzato da vomito associato a pallore, risoltosi spontaneamente; nel secondo, invece, la paziente si è svegliata per sensazione di nausea e successivo vomito e tale episodio è stato interrotto con la somministrazione di diazepam per via rettale.

Ai successivi controlli non viene riferita più alcuna sintomatologia e la bambina frequenta l'asilo con un buon inserimento fra i compagni.

L'esame neurologico persiste negativo e non ci sono segni di deficit di sviluppo psicomotorio.

PAZIENTE 7: bambino che nel 2015, all'età di 13 anni, viene condotto al pronto soccorso di Cisanello per via di un episodio di amaurosi all'occhio sinistro della durata di circa 20-30 minuti, seguito da cefalea; a ciò fa seguito una graduale riacquisizione della vista, con associata diplopia nella visione laterale. L'esame neurologico effettuato in PS non mostrava alterazioni, la pupilla dell'occhio destro normoreagente allo stimolo luminoso, mentre il sinistro non valutabile per via del collirio midriatico. Durante la degenza, il soggetto non ha mai presentato episodi di cefalea e vi è stata una completa risoluzione del disturbo visivo.

L'EEG effettuato in veglia indicava un tracciato nella norma. Alla RM il quadro che viene descritto è quello di una minima posizione bassa delle tonsille cerebellari e presenza di una cisti aracnoidea del recesso inferiore della cisterna dell'angolo pontocerebellare destro con lieve rimodellamento del flocculo.

Vengono eseguiti esami ematici completi più screening trombofilia, risultati nella norma. Ha eseguito, inoltre, ecocolordoppler dei vasi transcranici e carotidei con microbolle, risultato negativo.

Ai successivi controlli non vengono riferiti altri episodi di cefalea con aura. La RM, ripetuta un anno dopo, non riporta modificazioni nella cisti aracnoidea.

PAZIENTE 8: trattasi di un bambino che dall'età di circa 1 mese ha iniziato a presentare vomito insistente associato a malessere generale, pallore, sudorazione algida ed epigastralgia, con una frequenza di 2-3 episodi l'anno. Inizia trattamento con antiacido per circa sei mesi, con iniziale beneficio. Viene valutato da diversi gastroenterologi, con esclusione del quadro addominale. Giunge, infine, all'età di 3 anni nel 2016 in valutazione al nostro ambulatorio neuropediatrico.

L'esame obiettivo e quello neurologico risultano nella norma, non deficit dello sviluppo neuromotorio. L'EEG evidenzia delle anomalie in regioni frontocentrotemporali evidenziabili soprattutto nel sonno.

Sulla base del quadro clinico, EEG, viene posto il sospetto di epilessia benigna occipitale early onset, la cosiddetta Sindrome di Panayiotopoulos.

La RM encefalo eseguita a completamento diagnostico mostra il caratteristico quadro malformativo della Malformazione di Chiari tipo I: dislocazione caudale delle amigdale cerebellari oltre il forame occipitale. Si sottolinea anche un quadro di incompleta mielinizzazione della sostanza bianca.

Il bambino prosegue follow-up clinico e strumentale.

PAZIENTE 9: trattasi di un bambino presentatosi nel 2016 all'età di 6 anni per un sospetto episodio convulsivo insorto dopo lieve trauma. L'esame neurologico risulta negativo. L'EEG ha registrato nel sonno delle modeste anomalie nelle regioni frontocentrotemporali. La RM ha refertato ipoplasia della porzione paravermiana e postero-inferiore dell'emisfero cerebellare di sinistra cui consegue minima ipoplasia del relativo peduncolo cerebellare medio; concomita un iposviluppo della corrispondente fossa cranica posteriore. La tonsilla cerebellare di destra, inoltre, giunge a un piano passante per il forame magno e si estrinseca moderatamente in sede mediana. Complessivamente tali reperti riconoscono natura esitale post ipossico-ischemica prenatale. La storia clinica del periodo pre e post-natale non è nota, perché il paziente è stato abbandonato alla nascita.

È presente un lieve ritardo e disturbi del comportamento. Presenta uno stato di buona salute tranne che per la presenza di uno stato di agitazione durante il sonno, riferibile alla situazione di base. Ha, pertanto, iniziato un percorso di psicomotricità e di logopedia.

PAZIENTE 10: la paziente giunge alla nostra attenzione, nel 2016 all'età 13 anni per cefalea in sede frontale e occipitale, soprattutto in occasione di affaticamento e rumori.

Viene riferito durante l'infanzia presenza episodi nel sonno, caratterizzati da risveglio e movimenti ripetuti degli arti superiori seguiti da urla e incontinenza urinaria, il tutto della durata di pochi secondi. Dall'età di quattro anni, i suddetti episodi non si sono più presentati. Per tale motivo la paziente era già stata seguita presso l'Istituto Stella Maris dove era stato diagnosticato ritardo psicomotorio di grado medio.

L'esame neurologico non mostra anomalie degne di nota. L'EEG effettuato nei nostri ambulatori evidenzia modeste anomalie elettriche focali aspecifiche, in un tracciato ricco di componenti rapide. Viene pertanto eseguita RM encefalo che evidenzia posizione bassa delle amigdale cerebellari che giungono modestamente oltre un piano passante per il forame magno senza raggiungere, però, livelli francamente patologici. Si documentano anche alcune alterazioni focali nodulari a carico della sostanza bianca sub-ependimale adiacente il profilo dei corni frontali e del tetto delle celle medie dei ventricoli laterali bilateralmente, configurando un quadro di eterotopia nodulare periventricolare. Vengono pertanto eseguite le indagini genetiche del caso, tutt'ora risultano in corso.

È stata effettuata terapia con magnesio.

Al successivo controllo del mese di dicembre viene descritto un miglioramento della cefalea; vengono nuovamente riferiti risvegli notturni improvvisi. Si programma ulteriore follow-up clinico ed EEG.

PAZIENTE 11: trattasi di un bambino, già valutato e seguito presso l'Istituto Stella Maris dall'età di 3 anni per ritardo del linguaggio, stato di agitazione e disturbi del comportamento, che si accentuano quando risulta è più stanco. Il paziente è

giunto alla nostra osservazione ambulatoriale all'età di 12 anni, per sporadici episodi di cefalea frontale di tipo costrittivo.

L'EEG ha presentato un tracciato in veglia ai limiti della norma. All'aCGH non si rileva la presenza di microduplicazioni o delezioni. La RM encefalo ha refertato la presenza di una piccola cisti aracnoidea in sede emisferica cerebellare infero-mesiale a destra; essa ha segnalato inoltre che le tonsille cerebellari giungono a un piano passante per il forame magno.

Nel frattempo il paziente ha proseguito i percorsi di logopedia e di psicomotricità. Al momento al follow-up non sono emersi elementi ulteriori.

PAZIENTE 12: trattasi di una bambina affetta da encefalopatia ipossico-ischemica, idrocefalo interno e ipoacusia neurosensoriale bilaterale di IV grado, per cui è previsto eventuale impianto cocleare bilaterale. Nel 2016, a 4 anni, i genitori si sono rivolti alle cure del Pronto Soccorso di Cisanello perché la paziente aveva presentato episodio caratterizzato da fissità dello sguardo, restringimento dello stato di coscienza e cianosi periorale in apiressia della durata di 15-20 secondi. L'episodio è stato seguito da sopore post-critico. Per tale motivo è stato disposto il ricovero. Viene riferito dai familiari che circa una settimana prima aveva presentato un episodio simile per il quale era stata condotta al Pronto Soccorso di Pontedera. Durante la degenza alla Clinica Pediatrica di Pisa, la bambina ha manifestato un terzo episodio critico caratterizzato da fissità oculare, ipertono, cianosi, della durata di pochi secondi e seguito da vomito e sopore.

L'esame neurologico effettuato mostra un importante ritardo del linguaggio che si caratterizza solamente per la pronuncia di poche sillabe, la deambulazione risulta autonoma ma con busto anteposto e lordosi, vi è ipertono dell'emilato sinistro, i ROT agli arti inferiori ipereccitabili a sinistra e la presenza di strabismo convergente a destra.

L'EEG nel sonno evidenzia anomalie parossistiche focali in regioni frontocentrotemporali. La RM encefalo mostra un quadro di encefalopatia di tipo esitale, caratterizzata da sottile sofferenza leucomalacica periventricolare posteriore con modica ventricolomegalia e associata ipotrofia del corpo calloso e della sostanza

bianca del versante posteriore degli emisferi cerebrali; si sottolinea una diffusa sofferenza gliotica lungo il decorso degli ippocampi che risultano ipotrofici e displasici. Il tronco encefalico, specie il ponte, appare ipoplasico con conseguente ampliamento delle cisterne peritroncolari nel cui contesto è ben apprezzabile il decorso dei pacchetti acustico-facciali, con le loro distinte componenti nervose, che appaiono nella norma. Morfologicamente regolari anche le strutture labirintiche cocleo-vestibolari. A livello sottotentoriale si apprezza modesta ipoplasia del verme inferiore con contestuale ampliamento della cisterna magna. Descritti numerosi foci anintensi in regione sub-insulare anteriore, sottocorticale frontale sinistra e a livello degli emisferi cerebellari. Tale quadro neuroradiologico viene interpretato come esiti di pregressa sofferenza post-infettiva (CMV) associata a segni di sofferenza ipossico-ischemica.

La diagnosi clinica è quella di epilessia sintomatica in un quadro di encefalopatia esito di una probabile pregressa infezione da CMV. Viene iniziata terapia con levetiracetam e iniziato percorso logopedico e fisioterapico.

Dopo una decina di giorni dal ricovero, viene riferito un nuovo episodio di fissità dello sguardo e cianosi periorale, della durata di circa un minuto, risoltosi spontaneamente e seguito da sopore post-critico.

Al controllo bimestrale non riferisce ulteriori episodi dopo l'aumento della terapia e l'esame neurologico risulta pertanto migliorato, non mostrando variazioni anche l'EEG.

PAZIENTE 13: il bambino ha presentato acquisizione della deambulazione con camminata sulle punte; successivamente, quest'ultima è andata migliorando, permanendo la tendenza ad appoggiare il piede di sinistra ma camminare sulle punte a destra. I genitori riferiscono un difetto di forza nella gamba destra e il mancato uso della mano destra. Viene visitato presso l'ortopedia dell'Ospedale Meyer di Firenze, dove sono state consigliate attività fisica e psicomotricità oltre che una visita neurologica.

Giunge, ai nostri ambulatori all'età di 5 anni per valutazione neurologica. Viene riferita una certa difficoltà nell'attenzione ed episodi di cefalea frontale, associati a fonofobia e alle volte a vomito.

L'esame neurologico evidenzia alterazioni della motricità fine a livello della mano destra, una lieve ipotrofia muscolare con deficit di forza all'arto superiore e inferiore destro, un'andatura sulle punte a destra, i ROT degli arti inferiori normoevocabili con clono a destra, un lieve deficit di convergenza a destra.

L'EEG mostra anomalie elettriche focali in regione frontotemporale sinistra, in un tracciato di base normostrutturato.

La RM encefalo evidenzia quadro di Mega Cisterna Magna con quarto ventricolo e forame di Magendie dilatati e ampiamente comunicanti con una raccolta liquorale simil-cistica retrocerebellare nel contesto di una fossa cranica posteriore dilatata e con tentorio sollevato e apparentemente displasico, in corrispondenza del suo versante posteriore. La stessa raccolta esercita, inoltre, "scalloping" sulla squama occipitale. In corrispondenza della regione talamo-capsulare posteriore sinistra e della contigua sostanza bianca della regione subependimale e della corona radiata di sinistra si apprezza un piccolo esito gliotico-malacico, cui si associa aspetto dismorfico delle contigue sezioni ventricolari. Tali reperti sembrano morfologicamente compatibili con la presenza di esiti di pregresso danno in prima ipotesi su base ipossico-ischemica.

Sono state prescritte una visita oculistica, una fisiatrice e una neurochirurgica.

### 3.4 Discussione

I dati dei pazienti possono essere rappresentati in maniera semplice e diretta in delle tabelle che raccolgano i principali elementi analizzati nello studio.

	<b>ETA' DIAGNOSI</b>	<b>SINTOMO CONSULENZA</b>	<b>ESAME NEUROLOGICO</b>	<b>RITARDO SVILUPPO PSICO MOTORIO</b>
<b>PAZIENTE 1</b>	3 anni	Episodi convulsivi generalizzati	Nella norma	Ritardo linguaggio e cognitivo, turbe comportamentali
<b>PAZIENTE 2</b>	6 mesi	Ipotonia assiale	Ipotonia assiale, aprassia oculomotoria, strabismo convergente	Ritardo psicomotorio
<b>PAZIENTE 3</b>	21 mesi	Ritardo deambulazione, oscillazione tronco	Ipotonia assiale, atassia, manipolazione scarsa	Ritardo posturo motorio, ritardo linguaggio
<b>PAZIENTE 4</b>	9 anni	Cefalea in sede temporale	Nella norma	Assente
<b>PAZIENTE 5</b>	3 anni	Ritardo sviluppo, facies atipica	Atassia, strabismo, movimenti ripetitivi tronco	Ritardo deambulazione e linguaggio
<b>PAZIENTE 6</b>	2 anni	Vomito parossistico	Nella norma	Assente
<b>PAZIENTE 7</b>	13 anni	Eemicrania con aura	Nella norma	Assente
<b>PAZIENTE 8</b>	3 anni	Vomito parossistico	Nella norma	Assente
<b>PAZIENTE 9</b>	6 anni	Episodio convulsivo	Nella norma	Lieve ritardo, disturbi del comportamento

<b>PAZIENTE 10</b>	13 anni	Cefalea frontale e occipitale	Nella norma	Ritardo psicomotorio
<b>PAZIENTE 11</b>	12 anni	Cefalea frontale costrittiva	Nella norma	Ritardo linguaggio, disturbi del comportamento
<b>PAZIENTE 12</b>	4 anni	Epilessia	Ipertono emilato sx, ROT ipereccitabili sx>dx, strabismo convergente, alterazione deambulazione	Ritardo linguaggio (poche sillabe) e motorio
<b>PAZIENTE 13</b>	5 anni	Deficit emilato dx, cefalea frontale	Deficit motilità fine mano dx, lieve ipotrofia muscolare, lieve deficit forza dx, andatura sulle punte a dx	Alterazione della deambulazione

**Tabella 1:** Dati clinici

	<b>EEG</b>	<b>ESAMI GENETICO METABOLICI</b>	<b>RM</b>
<b>PAZIENTE 1</b>	Anomalie parossistiche diffuse	Negativi	Ipoplasia verme inferiore e porzione inferiore emisfero cerebellare sx
<b>PAZIENTE 2</b>	Modeste anomalie aspecifiche nel sonno prevalenti a dx	Dati non disponibili	Segno del dente molare (Sindrome di Joubert)
<b>PAZIENTE 3</b>	Modeste anomalie aspecifiche nel sonno regioni frontocentrali	Negativi	Atrofia cerebellare

<b>PAZIENTE 4</b>	Anomalie focali frontoparietali dx	Negativi	Incompleta fusione folia vermiani superiori, minima ipoplasia verme inf., displasia corticale
<b>PAZIENTE 5</b>	Anomalie aspecifiche frontocentrotemporali	Delezione 3q24-q25.2 (MBNL1)	Dandy-Walker variante
<b>PAZIENTE 6</b>	Anomalie frontocentrotemporali nel sonno	Microduplicazione 11q23.2	Displasia foliazione e solcazione emisferi e verme, ipoplasia emisfero cerebellare sx
<b>PAZIENTE 7</b>	Nella norma	Non eseguiti	Cisti aracnoidea della cisterna dell'angolo pontocerebellare dx
<b>PAZIENTE 8</b>	Anomalie frontocentrotemporali nel sonno	Non eseguiti	Malformazione di Chiari tipo I
<b>PAZIENTE 9</b>	Modeste anomalie frontocentrotemporali nel sonno	Non eseguiti	Ipoplasia emisfero cerebellare sx, tonsilla cerebellare dx prominente
<b>PAZIENTE 10</b>	Modeste anomalie aspecifiche	In corso	Posizione bassa amigdale cerebellari, disordine migrazione neuronale
<b>PAZIENTE 11</b>	Ai limiti della norma	Negativi	Cisti aracnoidea nell'emisfero cerebellare dx, tonsille cerebellari prominenti
<b>PAZIENTE 12</b>	Anomalie parossistiche focali frontocentrotemporale sx	Non eseguiti	Ipoplasia verme inferiore, encefalopatia post-infettiva

<b>PAZIENTE 13</b>	Anomalie focali frontotemporale sx	Non eseguiti	Mega cisterna magna, esiti di sofferenza perinatale
--------------------	------------------------------------	--------------	---

**Tabella 2:** Esami strumentali

Dall'analisi dei dati relativi alla casistica dei pazienti affetti da quadri malformativi cerebellari, si possono evincere diverse informazioni sull'andamento della malattia.

L'imaging di RM ha permesso, innanzitutto, di classificare e di distinguere, da un punto di vista macro-strutturale, la patologia cerebellare e ha trasmesso, altresì, indicazioni essenziali per l'orientamento diagnostico e per la prognosi.

Le patologie cerebellari emerse nella casistica esaminata appaiono diversificate e rappresentano, in buona parte, lo spettro delle malformazioni cerebellari descritte nella popolazione in età pediatrica. Sono state, infatti, riscontrate:

- due Ipoplasie del verme inferiore, a cui in un solo caso si associa anche ipoplasia della porzione inferiore di un emisfero
- un'Ipoplasia di un emisfero cerebellare
- una Sindrome di Joubert
- un quadro di atrofia cerebellare
- un'Incompleta fusione dei *folia* vermiani superiori
- una Malformazione Dandy-Walker variante
- un quadro di displasia della foliazione e solcazione degli emisferi e del verme
- due cisti aracnoidee
- una Malformazioni di Chiari tipo I
- una posizione bassa delle amigdale cerebellari
- una Mega cisterna magna.

L'età media di esordio della sintomatologia è risultata di circa sei anni, con un riscontro più precoce nelle forme più complesse e uno più tardivo nelle patologie di lieve entità. I soggetti affetti dalle malformazioni più complesse (Sindrome di Joubert, atrofia cerebellare, Dandy-Walker variante), infatti, sono quelli giunti all'ambulatorio neuropediatrico in età precoce per svolgere degli accertamenti in dei quadri clinici fortemente sospetti di patologie cerebellari. Dallo studio in oggetto si evince, inoltre, come talune malformazioni siano la causa diretta del quadro sindromico presentato dal paziente; altre, invece, appaiono come riscontri occasionali in differenti patologie.

La casistica in esame può essere letta ponendo l'attenzione sui risultati ottenuti alla RM, svolgendo, cioè, uno studio a posteriori, strutturato sulla malformazione emersa, al fine di spiegare la sintomatologia di presentazione.

Nella diagnostica dei pazienti 2, 3 e 5 si è potuto constatare come le patologie sopracitate spieghino, e causino, i ritardi nella deambulazione, nello sviluppo e nel linguaggio, associati ad atassia e alle alterazioni oculari. La RM ha, quindi, chiarito la natura dei disturbi presentatisi e ha, altresì, inquadrato i sintomi in un contesto ben preciso di un complesso interessamento strutturale cerebellare.

La Malformazione di Chiari Tipo I, evidenziata alla RM, quella propria del paziente 8, è stata una scoperta occasionale, emersa attraverso un'indagine effettuata a causa di altri motivi. Questa tipologia malformativa, infatti, tende a rendersi sintomatica nella seconda o nella terza decade di vita, mentre il paziente in questione aveva tre anni. Quello che si può evincere, pertanto, è che, insieme alla patologia di base del paziente, la Sindrome di Panayiotopoulos, si associa la suddetta malformazione cerebellare che al momento non dà segni, ma di cui appare importante il monitoraggio.

Nel paziente 10 si evidenzia sì una posizione bassa delle amigdale cerebellari che non raggiungono, però, livelli francamente patologici. Il quadro clinico che si riscontra (cefalea frontale e occipitale, ritardo psicomotorio), pertanto, non è legato a tale alterazione morfologica, bensì al disordine di migrazione neuronale.

Le cisti aracnoidee, paziente 7 e 11, rappresentano dei riscontri occasionali nei soggetti che si sono presentati in ambulatorio per cefalea, con o senza aura. Nel

primo paziente si tratta un vero e proprio ritrovamento occasionale, cioè una caratteristica morfologica che si va ad associare al quadro sintomatologico cefalgico; nel secondo paziente, invece, coesistono dei disturbi del linguaggio e anche comportamentali, alterazioni che normalmente sono associate alle cisti molto di rado, ma che, nel caso in esame, possono essere strettamente legati.

La mega cisterna magna è una lesione normalmente asintomatica, e scoperta incidentalmente, e, pertanto, il suo riscontro nel paziente 13 non risulta essere correlato con il quadro clinico descritto nell'anamnesi (deficit dell'emilato destro, cefalea frontale), ma si presenta come un reperto ulteriore rispetto all'alterazione di fondo, rappresentata da esiti gliotici derivati da pregressi danni ipossico-ischemici correlati a sofferenza perinatale, responsabili, appunto, dell'alterazione dell'esame neurologico e del ritardo motorio.

L'ipoplasia cerebellare, del verme o degli emisferi, è una malformazione che nei pazienti 1, 9 e 12, viene scoperta in corso di accertamenti in pazienti con manifestazioni convulsive e con un quadro di importante ritardo del linguaggio e disturbi comportamentali. L'ipoplasia cerebellare potrebbe avere un ruolo nel determinare il quadro clinico dei suddetti pazienti, è noto il ruolo del verme nella produzione verbale e nella sfera dei comportamenti affettivi che risultano, infatti, alterati. L'ipoplasia degli emisferi che si evidenzia nei pazienti 1 e 9, potrebbe determinare un maggiore interessamento dell'ambito cognitivo, con ritardo nell'ambito relazionale e turbe comportamentali.

I quadri di incompleta fusione dei *folia* e di displasia della foliazione e solcazione, pazienti 4 e 6, sono stati riscontrati casualmente, in soggetti con sindromi epilettiche o con cefalea. Particolare attenzione deve essere posta all'alterazione displasica che può nel tempo presentarsi con sintomatologia cerebellare ed è, pertanto, importante un regolare follow-up.

Un altro modo di analizzare la casistica, oggetto dello studio, è consistita nel porre l'attenzione sulla sintomatologia e sull'esame neurologico del paziente, evidenziando quali siano le modalità più frequenti di presentazione delle singole malformazioni cerebellari.

L'epilessia è stata riscontrata in cinque casi su tredici: due sono forme di epilessia occipitale benigna a esordio precoce detta anche Sindrome di Panayiotopoulos; un'altra manifesta una Sindrome epilettica generalizzata; un'altra ancora una forma di epilessia sintomatica, in quadro di encefalopatia esito di pregressa infezione da CMV e l'ultimo quadro si caratterizza per un unico episodio critico e, pertanto, necessita di controlli nel tempo, per definirne l'evoluzione.

Nei pazienti con Sindrome di Panayiotopoulos, le malformazioni cerebellari presenti vengono scoperte casualmente alla RM eseguita per analizzare la condizione di base. Nei suddetti soggetti, l'esame neurologico appare nella norma, così come non vi sono segni di ritardo nello sviluppo psicomotorio. Si mette in luce, quindi, come le malformazioni riscontrate, la displasia della foliazione e della solcazione e la Malformazione di Chiari tipo I, non interferiscano con il quadro sindromico del paziente, ma risultino essere piuttosto una lesione aggiuntiva alla patologia di base del paziente.

Discorso differente si pone, invece, per il paziente con Sindrome epilettica generalizzata che oltre alle convulsioni generalizzate, presenta anche ritardo del linguaggio e turbe comportamentali. Il riscontro alla RM di un quadro malformativo di Ipoplasia del verme e di un emisfero è parte di un complesso disturbo del Neurosviluppo in cui il cervelletto ha un ruolo importante nella sfera dei comportamenti, nella produzione verbale.

Il medesimo concetto si può esprimere anche per gli altri due casi di forme epilettiche, dove si evidenzia in entrambi alla RM ipoplasia o del verme o di un emisfero e alterazioni dello sviluppo. È importante, tuttavia, precisare come in uno di questi due pazienti si riscontri un quadro di encefalopatia che concorre a determinare le alterazioni riscontrate.

Un altro sintomo di frequente riscontro, nella casistica esaminata, è la cefalea, che si manifesta in cinque casi. La cefalea presentatasi è di tipo frontale, occipitale o temporale, ed è il motivo a causa del quale i pazienti si sono recati in visita all'ambulatorio. In tre dei casi analizzati, la RM effettuata ha mostrato la presenza di malformazioni cerebellari che non davano segno di sé: si tratta di un'incompleta

fusione dei *folia*, di una cisti aracnoidea e della mega cisterna magna. Per quanto riguarda i primi due casi in oggetto, i pazienti non presentano alterazioni all'esame neurologico e nemmeno alterazioni dello sviluppo: pertanto, la scoperta di tali alterazioni a livello cerebellare è da ritenersi un mero riscontro occasionale in esami diagnostici, effettuati per chiarire la natura del disturbo cefalgico. Nel terzo caso, infine, la mega cisterna magna è apparsa certamente un riscontro occasionale, anche se il paziente manifestava alterazioni all'esame neurologico con ipotrofia muscolare, alterazione dei movimenti fini della mano, alterazione della deambulazione, elementi questi da correlare a crisi di sofferenza ipossico-ischemica cerebrale.

In un caso di cefalea, la RM ha evidenziato la presenza di un disordine della migrazione neuronale come elemento caratteristico e, pertanto, nel suddetto paziente, la cefalea e il ritardo psicomotorio potrebbero essere strettamente collegato a quella alterazione.

L'altro caso di cefalea si evidenzia in un paziente con disturbi del comportamento e ritardo del linguaggio e la RM ha mostrato la presenza di una cisti aracnoidea in sede cerebellare. Tali malformazioni sono di rado associate a sintomatologia clinica, rappresentando per lo più dei riscontri occasionali.

Caratteristica clinica tipica delle malformazioni cerebellari è l'alterazione del quadro neuromotorio caratterizzato da atassia, scarso controllo posturale, ipotonia assiale, scarsa manipolazione, alterazione dei riflessi. Si possono, pertanto, presentare le suddette caratteristiche insieme o vi può essere la prevalenza di un'alterazione sull'altra. Tale quadro sindromico lo si ritrova in sei dei casi sui tredici esaminati.

In tre pazienti, la sintomatologia è ben evidente e rappresenta quei casi che giungono alla nostra attenzione, proprio per le loro particolarità di presentazione clinica. In tali pazienti, come precedentemente descritto, i disturbi dell'ambito neuromotorio si rendono evidenti in maniera precoce: i soggetti, infatti, hanno meno di tre anni di età. Tutto il quadro sindromico che li caratterizza fin dall'esordio è indice di forte sospetto per patologie cerebellari. Si sottolinea così l'importanza dei circuiti

cerebellari, nella complessa rete di legami cerebro-cerebellari e cerebellari-cerebrali per quanto riguarda il controllo motorio.

In due dei casi rilevati, il suddetto quadro neuromotorio alterato è dovuto a patologie non cerebellari. In un soggetto si presenta una discesa delle tonsille cerebellari e nell'altro si evidenzia la mega cisterna magna; entrambi sono elementi patologici che non concorrono a determinare, tuttavia, il quadro sindromico dei pazienti, poiché risultano come dei riscontri occasionali. In tali pazienti, quindi, il ritardo nello sviluppo neuromotorio è dovuto alle anomalie sopratentoriali, cioè a quei meccanismi di controllo motorio espressi a livello cerebrale.

Un ultimo caso lo si evidenzia in un paziente con ipoplasia del verme e quadro di encefalopatia. Si riscontra, infatti, ipertono, ipereccitabilità dei riflessi, alterazione della deambulazione; i quadri suddetti sono da correlare all'encefalopatia connatale da cui è affetta la bambina.

Un altro elemento emerso dall'analisi della casistica studiata riguarda la funzione visiva, valutata mediante i movimenti oculari estrinseci, la quale risulta alterata in quattro pazienti. Tre di essi presentano strabismo convergente e si manifesta, nei quadri sindromici più importanti, la Joubert, la Dandy-Walker variante e nell'ipoplasia del verme inferiore. Nella Joubert tipicamente si tratta di aprassia oculomotoria. L'altra alterazione è un difetto di convergenza che si evidenzia nel soggetto con pregressi esiti di sofferenza perinatale e, quindi, esso non risulta legato all'alterazione cerebellare.

I pazienti con queste problematiche vengono inviati, pertanto, a sottoporsi a dei cicli di psicomotricità e di riabilitazione.

L'altra caratteristica clinica tipica delle malformazioni cerebellari è quella che viene definita Sindrome cerebellare cognitivo-affettiva e include alterazioni del linguaggio, deficit cognitivi, disordini affettivi. È da notare come questi elementi risultino presenti nella disamina della casistica studiata in sei pazienti.

Un elemento degno di nota è rappresentato dal ritardo del linguaggio, evidenziatosi in cinque pazienti. In quattro dei casi analizzati, esso è associato all'ipoplasia del verme cerebellare ed è da sottolineare come i circuiti anatomici

cerebellari, ivi presenti, possano esplicitare il loro ruolo nella produzione verbale. Di questi quattro pazienti, è opportuno precisare ulteriormente, come in un caso si tratti di una vera e propria atrofia cerebellare, mentre in un altro la sopracitata ipoplasia è inserita nel contesto della Malformazione di Dandy-Walker. In questi pazienti il linguaggio viene acquisito più tardivamente rispetto agli standard e, nella maggioranza di essi, il soggetto si attesta ad un livello della pronuncia soltanto di poche sillabe. L'altro paziente con ritardo del linguaggio presenta, come alterazione morfologica, una cisti aracnoidea.

Tutti questi soggetti vengono inviati, pertanto, a seguire dei cicli di logopedia al fine di migliorare il linguaggio e di ottenere una possibile, e più facile, interazione interpersonale.

In tre pazienti analizzati, si sono resi evidenti disturbi del comportamento. Due casi appartengono a pazienti che alla RM presentano ipoplasia di un emisfero cerebellare e ciò potrebbe spiegare la suddetta sintomatologia, in quanto i circuiti anatomici riferentisi agli emisferi cerebellari sono interessati al controllo delle funzioni cognitive; una loro alterazione potrebbe determinare, pertanto, dei disordini comportamentali. Il terzo paziente studiato, che evidenzia tali problematiche è lo stesso con le alterazioni del linguaggio in presenza di una cisti aracnoidea in sede cerebellare.

L'elettroencefalogramma, eseguito in tutti i pazienti, mostra chiare alterazioni nei soggetti con sindromi epilettiche e si notano, in tali casi, anomalie elettroencefalografiche, tipiche di specifici quadri epilettici, diagnosticati nei pazienti. In quasi tutti gli altri casi, quelle che si possono riscontrare sono delle anomalie aspecifiche. Nei casi caratterizzati dalla presenza di cisti aracnoidee, l'EEG risulta essere addirittura nella norma.

Si può evincere, pertanto, come le malformazioni cerebellari non determinino delle chiare e diagnostiche alterazioni elettroencefalografiche.

Le indagini genetico-metaboliche sono esami effettuati a completamento dell'inquadramento diagnostico, al fine di inquadrare da un punto di vista eziologico le patologie malformative cerebellari.

In uno dei casi analizzati, gli esami, al momento della stesura del presente lavoro, risultano essere ancora in corso e, pertanto, non può essere sottolineata la presenza di correlazione fra i disordini dei soggetti e una eventuale causa genetica.

In un altro caso, è stata evidenziata una microduplicazione (11q23.2) (presente anche nel padre della bambina), di incerto significato.

In un ulteriore soggetto, è stata evidenziata, invece, una delezione ben precisa (3q24-q25.2) che ha permesso di inquadrare la paziente nella Sindrome di Wisconsin.

Nel caso del paziente in cui è sospetta la Sindrome di Joubert, gli esami genetici effettuati non sono purtroppo disponibili e, quindi, non si può determinare un confronto fra tale quadro sindromico e l'eventuale alterazione genetica che lo caratterizza.

In quattro casi dei pazienti esaminati, i risultati dell'aCGH sono risultati negativi e non si evincono, quindi, correlazioni fra possibili alterazioni genetiche e la malformazione cerebellare esistente.

Nei restanti cinque pazienti, infine, tali esami non sono stati effettuati. Si trattava, pertanto, di quadri legati a malformazioni come la Chiari I, la cisti aracnoidea, l'ipoplasia del verme associata all'encefalopatia esitale, la mega cisterna magna, che non necessitavano di ulteriori indagini diagnostiche. Le stesse non sono state anche effettuate nel paziente con ipoplasia dell'emisfero, presentatosi con un episodio critico. In tale caso si rimanda l'indagine ad un periodo successivo.

## CONCLUSIONI

Dall'analisi della casistica dei pazienti affetti da quadri malformativi cerebellari, è possibile evidenziare alcuni punti chiave nella gestione di tali pazienti.

Il primo elemento è costituito da una presentazione clinica molto variabile: si procede, infatti, da quadri di conclamato interessamento cerebellare con alterazione della deambulazione, alterazione delle funzioni esecutive, alterazioni del linguaggio fino a quadri di lieve deficit cognitivo che, in prima istanza, non sembrano correlati con l'interessamento cerebellare. In tale ottica, è perciò importante porre l'attenzione sui sintomi precoci, sulla modalità di presentazione degli stessi, sulla loro evoluzione nel tempo, al fine di riconoscere prima possibile l'eventuale lesione cerebellare e attuare i percorsi terapeutici più efficaci.

Il secondo punto chiave è legato al fatto che a precise sedi di localizzazione anatomica della lesione corrispondono quadri clinici differenti: in particolare, si è reso evidente come l'interessamento del verme cerebellare sia implicato nell'alterazione della sfera dei comportamenti affettivi e nella produzione verbale; l'interessamento degli emisferi, d'altro lato, si associa a disfunzioni nell'ambito cognitivo. Entrambe le parti del cervelletto risultano comunque essere coinvolte nell'alterazione del quadro neuromotorio.

Il terzo elemento evidenziato è rappresentato dal fatto che le forme più severe sono quelle che si presentano precocemente nei soggetti e sono legate a importanti forme di ritardo psico-motorio. I suddetti quadri si ritrovano, con più alta prevalenza, nelle malformazioni che comportano ipoplasia del cervelletto: un incompleto sviluppo dell'organo, il quale non permette la formazione di adeguati circuiti neuronali responsabili delle trasmissioni e dei collegamenti cerebro-cerebellari e cerebellari-cerebrali. Si evidenziano, pertanto, le caratteristiche alterazioni sopracitate.

Il quarto punto è dato dall'evidenza che talune malformazioni rappresentano dei meri riscontri occasionali alla RM encefalo: sono, infatti, elementi come le cisti aracnoidee e la mega cisterna magna, che possono mostrarsi alla RM, ma che, tuttavia, non sono responsabili del quadro sindromico.

Un altro punto interessante su cui riflettere è data dall'importanza delle indagini genetiche, in quanto talune malformazioni sono appunto legate ad alterazioni genetiche. Alla luce del crescente interesse sulle malformazioni cerebellari e del continuo avanzamento nelle tecniche di indagine genetica, sarà importante completare e approfondire il suddetto ambito di studi nella casistica di tali pazienti.

È importante, infine, sottolineare come debba essere portato avanti nel tempo un regolare follow-up, al fine di seguire l'eventuale progressione morfologica della lesione e la progressione clinica del paziente, per intervenire precocemente nella cura di eventuali alterazioni che si possono rilevare.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sadler T, *Embriologia medica di Langman* quarta edizione, ELSEVIER MASSON, 2008
2. Dolfi A, *Appunti delle lezioni di embriologia*, Servizio Editoriale Universitario di Pisa, 2008
3. Norman MG, Kalousek DK, Hill A, et al, *Congenital Malformation of the brain: Patologic, Embryologic, Clinical, Radiologic and Genetic Aspects*, New York, Oxford University Press, 1995
4. Gallucci M, Iannesi F, Puglielli E, Splendiani A, Russo R, *Embryology and Genetics of Cerebellar Development*, Rivista di Neuroradiologia 16: 349-357, 2003
5. Costa C, *Pediatric Neuropathology*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1995
6. Altman NR, Naidich TP, Braffman BH, *Posterior fossa malformations*, AJNR Am J Neuroradiol 13: 691-724, 1992
7. Demaerel P, *Abnormalities of cerebellar foliation and fissuration: classification, neurogenetics and clinicoradiological correlations*, Neurorad 44 (8): 639-646, 2002
8. Goldowitz D, Hamre K, *The cells and molecules that make a cerebellum*, Trends Neuroscience 21: 375-382, 1995
9. Lemire RJ, Loeser JD, Lecch RW, Ellsworth CA, *Normal and abnormal development of the human nervous system*, Hagerstown, Md:Harper & Row, 144-163, 1975
10. D'Arrigo S, Viganò L, Bruzzone MG, et al., *Diagnostic approach to cerebellar disease in children*, J. Children Neurology 20: 859-866, 2005
11. D'Arrigo S, Riva D, Valente EM, *Paediatric Neurological Disorders with Cerebellar Involvement – Diagnosis and Management*, John Libbey Eurotext, 2014
12. Sarnat HB, *Cerebral Dysgenesis, Embryology and Clinical Expression*, New York, Oxford University Press, 1992

13. Boltshauser E, *Cerebellar imaging- an important signpost in paediatric neurology*, Childs Nerv Syst 17: 211-216, 2001
14. Schmahmann JD, *An emerging concept- the cerebellar contribution to higher function*, Arch Neurol 48: 1178-1187, 1991
15. Schmahmann JD, *Disorders of the Cerebellum: Ataxia, Dysmetria of Thought, and the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome*, The Journal of Neuropsychiatry Clinical Neurosciences 16:3, 2004
16. Schmahmann JD, Sherman JC, *The cerebellar cognitive affective syndrome*, Brain 121: 561-579, 1998
17. Niesen C, *Malformation of Posterior Fossa: Current Perspectives*, Seminars in Pediatric Neurology, Vol 9, No 4, pp. 320-334, 2002
18. Barkovich AJ, Millen KJ, Dobyns WB, *A developmental and genetic classification for midbrain-hindbrain malformations*, Brain 132: 3199-3230, 2009
19. Tortori-Donati P, Rossi A, Bianchieri R, *Brain malformations*. In: Pediatric Neuroradiology, pp. 71-198 New York, Springer, 2005
20. Parisi MA, Dobyns WB, *Human malformations of the midbrain and hindbrain: review and proposed classification scheme*, Molecular Genetics and Metabolism 80: 36-53, 2003
21. Poretti A, Boltshaseur E, et al., *Clinical, neuroradiological and molecular characterization of cerebellar dysplasia with cysts*, European Journal of Neurogenetics 24, 2016
22. Pavone L, Ruggieri M, *Neurologia Pediatrica* seconda edizione, Masson 2006
23. Bolduc ME, Limperopoulos C, *Neurodevelopmental outcomes in children with cerebellar malformations: a systematic review*, Developmental Medicine e Child Neurology 51: 256-267, 2009
24. Ramaekers VT, Heiman G, Reul J, et al., *Genetic disorders and cerebellar structural abnormalities in childhood*, Brain 120: 1739-1751, 1997
25. Shekdar K, *Posterior fossa malformations* Seminars in Ultrasound CT and MRI 32: 228-241;2011

26. Raybaud C, *Cystic malformations of the posterior fossa abnormalities associated with development of the roof of the fourth ventricle and adjacent meningeal structures*, J Neuroradiology, 9:103-133, 1982
27. Boltshauser E, *Cerebellum-small brain but large confusion: a review of selected cerebellar malformations and disruptions*, American Journal of Medical Genetics 126A: 376-385, 2004
28. Borbolla Pertierra AM, Acevedo González P, Bosch Canto V, Ordaz Favila JC, Juárez Echenique JC, *Eye and systemic manifestation of Möbius syndrome*, An Pediatr (Barc) Nov 81(5):297-302, 2014
29. Weir FW, Kreicher KL, Hatch JL, Nguyen SA, Meyer TA. *Audiologic and otologic phenotype in children with Duane's Retraction Syndrome: A rare ophthalmologic disorder*, J Pediatr Otorhinolaryngol Oct, 89:154-8, 2016
30. Kollias S, Ball WS, Prenger EC, *Cystic Malformations of the Posterior Fossa: Differential Diagnosis clarified through Embryologic analysis*, RadioGraphics 13:1211-1231, 1993
31. Bertini V, Orsini A, Mazza R, Mandava V, Saggese G, Azzara A, Bonuccelli A, Valetto A, *A 6.5 Mb deletion at 3q24-q25.2 Narrows Wisconsin Syndrome critical region to a 750 Kb interval: a potential role for MBNL1*, American Journal of medical genetics Part A 173: 280-284, 2016

## RINGRAZIAMENTI

Ho pensato tante volte a questo momento, al momento in cui mi sarei seduta alla scrivania e con dita sulla tastiera avrei iniziato a scrivere questa parte di tesi. Sì, perché anche i ringraziamenti, in un certo senso, si possono considerare parte integrante del lavoro. Le persone che senti di ringraziare sono coloro che ti hanno accompagnato lungo tutto il percorso di studio e grazie alle quali tale traguardo è stato sicuramente meno faticoso.

Il primo grazie, il più immediato, sicuro e deciso, lo devo ai miei genitori, due persone fantastiche che mi hanno guidato con amore e forza lungo tutta la mia vita. Dall'asilo fino all'Università mi hanno inculcato, sempre in modo genuino e mai oppressivo, i valori del rispetto, dell'amicizia e dello studio; mi hanno sempre incoraggiato e spronato a non arrendermi mai. Se oggi sono arrivata fin qui è grazie a loro, che hanno creduto in me e che continuano a farlo giorno dopo giorno, nonostante le mille difficoltà che si sono presentate nel mio percorso di vita. Senza i "miei vecchietti preferiti" non saprei cosa fare.

Devo ringraziare i miei genitori anche, e oserei dire soprattutto, per avermi dato il più bel regalo che potessi ricevere: la mia Cochi. Mia sorella è un punto cardine della mia vita, è la mia certezza, la mia forza, il mio sostegno, il mio coraggio. Il suo sorriso, il suo modo di fare e di essere mi sanno sempre guidare su quale sia la miglior scelta da fare, in qualsivoglia campo della vita. Senza di lei sarebbe tutto molto più difficile. Anche se spesso siamo distanti, so che Lei ci sarà sempre, così come io ci sarò per Lei. La "vera famiglia iniziale" non sarebbe stata la stessa senza la nostra "Princi".

Un grazie speciale, vero, sincero e dal profondo del cuore lo devo a Peppe. Lui è una delle poche persone che mi conosce davvero, che mi ha supportata, sopportata, spronata e guidata, in questo lungo percorso; insieme siamo cresciuti, e nel bene e nel male, pur essendo distante, è sempre stato presente nella mia vita. Bastava una parola e tutto andava meglio, mi ritornava il sorriso. E' anche grazie a lui se sono diventata la persona che sono. Mi ha fatto crescere,

emozionare, ridere, mi ha reso felice e di questo non lo ringrazierò mai abbastanza. La vita, purtroppo, alle volte non va come speriamo ma i regali che ti ha fatto, quelli non si possono dimenticare e per questo dirò sempre grazie, gli dirò sempre grazie.

Fra coloro che mi hanno fatto crescere e che mi hanno spronato in questo percorso non posso non considerare i miei zii e Bartolo. Sono stati sempre un punto di riferimento, una guida, per tutta la mia vita, da bambina a laureanda. Spero di averli resi fieri di me ed in particolare spero di rendere fiero lo zio Dani nel portare avanti questa professione, nel mettere lo stesso amore che vedo nei suoi occhi, nel fargli rivedere in me una piccola parte di lui, una piccola “albanese” che possa tenere alto l’onore della famiglia. E forse questo è un augurio che auspico più per me stessa.

Parte fondamentale della crescita di una persona sono gli amici, persone con le quali ti confidi, scherzi, ti arrabbi, e che sono sempre lì al tuo fianco, senza abbandonarti.

Le amiche storiche con le quali sei cresciuta e senza le quali ti senti persa: Chiara, Teri e Marilena. Loro sono il mio passato, il mio presente e il mio futuro. La distanza universitaria ci ha allontanate fisicamente, i mille impegni giornalieri di ciascuna non ci hanno permesso quella quotidianità che c’era quando eravamo a scuola. Con tutte, e sembra strano, ci conosciamo da quando avevamo più o meno tre anni, ed è bello ritrovarsi dopo venticinque anni ad essere ancora insieme. Le difficoltà, i litigi, ci sono stati, strano sarebbe il contrario, ma nonostante tutto siamo ancora insieme. Non mi hanno mai fatto sentire sola, mi hanno sempre rispettato e capito, mi hanno fatto ragionare nei momenti più tristi e mi hanno fatto ridere a crepapelle nei momenti di festa.

Chiacca, sa essere razionale e con i “suoi pugnetti” efficace, mi ha sostenuto, consolato e spronato in ogni occasione, senza lasciarmi mai sola e fa di tutto per esserci sempre.

Tee, lei è la mia omonima, la mia Tee, la mia compagna di banco, noi siamo le due teresine, senza di lei non sarei la stessa; la sua allegria e pazzia sono contagiose, mi è vicino senza lasciarmi fin dall'asilo.

D'angels, lei è una forza, le sue parole decise, chiare e lucide sono un punto fisso che ti sa guidare in ogni situazione, ti sa indicare la giusta via da percorrere e le sue battute fanno ridere a più non posso.

Una persona speciale, un amico vero e sincero, un gigante buono, è Nino. Senza di lui tutti questi anni sarebbero stati un po' più noiosi. Mi è sempre stato vicino, aiutato in diverse situazioni, sempre con il suo modo di fare gentile e burbero allo stesso tempo, con il suo sorriso e le sue parole. Gli devo tanto e lo ringrazierò sempre.

Ci sono poi delle persone che nascono, in un certo qual modo, come le "amiche della sorella" ma che con il passare degli anni diventano anche le "tue" amiche. Marta, Marianna e Francesca sono tre persone splendide, tre ragazze speciali che mi fanno sempre sentire il loro affetto, la loro vicinanza e il loro volermi bene; io sono davvero felice di aver trovato in loro "un porto sicuro in cui approdare" e in cui sentirmi sempre a casa. L'affetto per loro non sarà mai abbastanza.

Iniziando l'Università mi sono trasferita a Pisa, lontano da casa, dagli affetti più cari, mi sentivo in balia del mare, trascinata dalla corrente, ma a salvarmi c'era la "Famiglia pisana". In questi anni ho conosciuto persone meravigliose che più di ogni altro hanno seguito personalmente la mia carriera universitaria, hanno visto e vissuto in pieno le gioie e i dolori che questo percorso mi ha regalato.

Marika e Pier due persone fantastiche, con le quali abbiamo passato serate indimenticabili, dalle "serate panini" alle "serate giappo", alle trasferte sicule, a momenti seri di confidenze. Sono state fra le prime persone che ho conosciuto e che mi hanno fatto sentire "a casa", i grazie sono sempre pochi.

Bea, venuta da lontano, che con il suo entusiasmo e il suo carisma ha reso spensierate le giornate. Mi è stata vicino e con la sua forza ti dava quella marcia in più.

Gli ultimi quattro anni li ho passati a condividere la casa con tre persone fantastiche: Giuliana, Marina e Alessia. Quello che posso dire per ringraziarle non sarebbe mai abbastanza. Siamo quattro caratteri diversi ma che insieme hanno trovato un equilibrio e una complicità che non si trova facilmente oggi e non è neanche facile da spiegare. Sono state e sono il mio sostegno, la mia forza e la mia “casa”.

Marina, o Moreno, con la sua pazzia, allegria e voglia di farti ridere, sa come far passare le giornate. Dall’andare a comprare dolci con tute improponibili, a guardare cartoni avvolte nelle coperte, sa come tirarti su il morale e farti stare bene. Mi è stata vicino in un momento particolare dove “l’esame” sembrava impossibile e lei era sempre pronta a prendere il bus per andare senza che io le dicessi niente, per questo le sarò sempre grata.

Alessia, o Alex, è arrivata in seguito e con lei è nata subito una grande complicità. Il suo sorriso, la sua pazienza, le sue vocine buffe, fanno trascorrere le giornate con quella marcia in più che serve sempre. Starei ore, e spesso lo facciamo, a spaziare da discorsi seri a quelli improponibili, bizzarri e assurdi, che poi ti fanno andare a letto con il sorriso stampato in faccia. Con la dolcezza di un suo abbraccio, i momenti difficili passano e fa tornare subito il sereno.

Giuliana, o Giulio o Giuggi, che direi di lei, ci conosciamo da quasi dieci anni. Lei è la persona che più di tutti mi è stata vicino in questo percorso, come collega, coinquilina e amica; come nessun’altro può capirmi. Nel corso degli anni ci siamo conosciute sempre meglio e ora basta uno sguardo per capirci, dai momenti brutti a quelli belli. Studiare con lei ha avuto tutto un altro sapore, fra una pagina e l’altra c’era una risata che smorzava la tensione dell’esame, quando “la sua matita prendeva vita” ti faceva ridere a crepapelle. Per tutti questi anni trascorsi insieme non la ringrazierò mai abbastanza, è una persona speciale e io ho avuto la fortuna di averla al mio fianco; e come le dico sempre, ormai non si potrà liberare di me tanto facilmente, perché il legame creatosi è indissolubile, è parte di me.

Un'altra persona speciale che ho avuto la fortuna di incontrare e conoscere è Valeria. Una ragazza così premurosa, buona e gentile difficilmente la si incontra, a me è capitata in una delle aule del polo PN e ringrazio davvero quel giorno, perché da quel momento in poi ho avuto nella mia vita un'amica vera e sincera, leale e pronta a farsi in quattro per te. La sua pazzia, il suo sorriso, le sue parole sono un sostegno forte e sicuro in ogni momento della mia vita, la ringrazierò sempre e il bene che le voglio è indescrivibile.

L'università mi ha regalato altre tre persone speciali: Betta, Ivana e Giulia. Loro sono le prime colleghe che ho conosciuto e che sono diventate subito delle amiche. Fra un "è libero questo posto?" e un "che news mi racconti?" siamo cresciute insieme e il bello del nostro rapporto è che quando ci vediamo, dimentichiamo di essere delle colleghe e parliamo di tutt'altro, a riprova del rapporto costruito al di fuori dello studio. La spensieratezza e l'allegria che trasmettono è contagiosa, e il bene vero e profondo. Con loro questo percorso universitario ha avuto tutto un altro sapore e non avrei potuto chiedere di meglio. Dall'inizio alla fine sempre insieme.

In questa fase dei ringraziamenti non posso certo non considerare la mia grande famiglia palermitana. Non sono dei semplici lontani parenti, ma sono molto di più di quello che sulla carta è rappresentato. La zia Giuseppina e lo zio Corrado, sono per noi dei nonni, degli angeli che la vita decide di regalarti e che tieni stretti a te perché sai che non c'è dono più grande del loro volerti bene, del sentirti sempre amato e mai solo. Speciali come loro sono i figli e i nipoti, possiamo stare lontani per molto tempo ma l'affetto vero e sincero che ci lega si rafforza ogni giorno sempre più. Tutti quanti hanno seguito il mio percorso universitario, rendendosi sempre partecipi di qualsiasi traguardo e, credendo sempre in me, hanno sostenuto ogni mio passo. Sono un "bene prezioso" nella mia vita.

Altra grande famiglia che mi è stata vicina è quella romana, Chiara, Luca e Matteo sono come dei fratelli, seppur lontani, siamo cresciuti insieme, la lontananza non ci ha mai separato e la complicità, l'affetto e il legame è sempre forte, vivo e sincero.

Ci sono poi due persone speciali che hanno sempre creduto in me e che hanno fatto le veci di nonne, la zia Anna e la zia Nuccia, è anche a loro che dedico questo mio traguardo.

Ringrazio vivamente il Professor Giovanni Federico per la fiducia accordatami, per la disponibilità dimostratami e per aver creduto in me e in questo lavoro di tesi.

Un doveroso, sincero e sentito grazie lo voglio rivolgere alla Dott.ssa Alice Bonuccelli, senza di lei questo lavoro non sarebbe stato possibile. Mi ha seguito, guidato, incoraggiato e supportato con pazienza e professionalità lungo tutti questi mesi che ho trascorso frequentando l'ambulatorio Neuropediatrico. La ringrazio vivamente per tutto il tempo dedicatomi, per la pazienza dimostratami e per la sua impagabile disponibilità.

Un ringraziamento lo voglio rivolgere, inoltre, a tutti gli specializzandi che in questo periodo si sono avvicinati nell'ambulatorio, sono stati un prezioso aiuto e sostegno in questo percorso di analisi e scrittura della tesi.

Ora che sono giunta alla fine, voglio dedicare questo lavoro a mia nonna, lei che mi chiamava sempre "la mia dottoressa", lei che ha passato un'intera estate a studiare con me, lei che ha aspettato di sapere che avessi passato il test, a lei voglio dire che finalmente, da oggi, sono davvero "la sua dottoressa".