

Disordini della formazione corticale

I processi in questione sono 3:

- 1) proliferazione
- 2) migrazione
- 3) organizzazione corticale

Etiopatogenesi

- a) Fattori genetici
- b) Infezioni
- c) fattori vascolari

Stadio	Causa	disordine
Proliferazione		
	Ridotta	microlissencefalia
	Aumentata	Emimegalencefalia
Migrazione	Anomala	Displasia corticale focale
	Migrazione in difetto	Lissencefalia classica
	Migrazione in eccesso	Distrofie muscolari congenite
Organizzazione	Migrazione ectopica	Eterotopia
	Organizzazione anomala	polimicrogiria schizencefalia

PROLIFERAZIONE

si verifica tra il 2° ed il 4° mese

dai neuroblasti originano neuroni ed elementi gliali nelle zone ventricolari e sotto-ventricolari

la proliferazione può essere eccessiva (emimegalencefalia)

la proliferazione può essere scarsa (microlissencefalia/microcefalia)

la proliferazione può essere anomala (displasia corticale focale)

MIGRAZIONE

si verifica tra il 3° ed il 5° mese

gli elementi neuronali migrano dalla zona germinale fino alla loro sede definitiva, in prossimità della superficie piaie

la migrazione può essere eccessiva (gruppo delle distrofie muscolari congenite)

la migrazione può essere scarsa (lissencefalie classiche)

la migrazione può essere anomala, ectopica (eterotopia)

ORGANIZZAZIONE

inizia a 22 settimane e termina a 2 anni di vita

i neuroni si differenziano in sette tipologie che si organizzano in aggregati orizzontali e colonne verticali: da qui la citoarchitettura definitiva corticale

l'organizzazione alterata porta a: polimicrogiria (insulto alla zona superficiale della corteccia) o

schizencefalia (insulto alla zona profonda della corteccia)

Proliferazione, migrazione ed organizzazione hanno molte fasi che si sviluppano contestualmente; la proliferazione continua anche durante la migrazione che a sua volta continua durante l'organizzazione.

Volendo semplificare:

Anomalie della proliferazione>>malformazioni che si estendono dai ventricoli alla pia

Anomalie della migrazione>>malformazioni che interessano la sostanza bianca e/o la corteccia

Anomalie della organizzazione>>malformazioni che sono limitate alla corteccia

Anomalie della proliferazione in difetto

può essere secondaria o ad una ridotta proliferazione in quanto tale o un'eccessiva apoptosi della zona germinale

- microlissencefalia è la forma più severa: superficie corticale liscia ed ispessita (>3mm) quasi sempre associata ad altre anomalie
- microcefalia: forma moderata di anomalia con CC< 3DS, riduzione dei solchi, spessore corticale normale (3 mm), spesso senza altre anomalie associate

Anomalie della proliferazione in eccesso

disordini per eccesso mitotico o ridotta apoptosi

Macrocefalia: è la condizione con circonferenza cranica > il 98° percentile o > 2DS;

si riscontra in :

- forma familiare benigna (AD), rappresenta oltre il 50% dei casi; prognosi eccellente
- Beckwith-Wiedemann
- Sotos
- Weaver
- Neurofibromatosi di tipo I
- S. da emangiomatosi multipla
- S. dell'X fragile
- distrofia miotonica
- alcune malattie metaboliche (mucopolisaccaridosi, leucodistrofia)

Emimegalencefalia: può essere isolata oppure rientrare in:

- sindrome del nevo epidermico
- sindrome di Proteus
- malattia di Ito
- neurofibromatosi di tipo I
- sclerosi tuberosa
- malattia di Klippel-Trenaunay

La corteccia può essere normale o displastica

Uno degli elementi più caratteristici è:

- la ventricolomegalia dal lato dell'emisfero interessato
- la forma dritta e non curvilinea dei corni frontali

Anomalie aspecifiche della proliferazione

La forma più comune è la sclerosi tuberosa, malattia amartomatosa multisistemica; è AD ma con mutazione de novo in oltre il 70% dei casi;

il nome di **displasia corticale focale** comprende un gruppo eterogeneo di anomalie di cellule neuronali e gliali in cui si possono riscontrare aree di distruzione corticale senza anomalie cellulari e forme più severe con “dislaminazione” corticale (gruppi di cellule aumentati di numero e distribuiti in maniera anomala), gruppi cellulari anomali e astrocitosi corticale: il tutto porta ad un’anomala citoarchitettura corticale
Vi è macrogiria, solchi diastasi e profondi
vanno differenziate dai gliomi: le DCF colpiscono più frequentemente il lobo frontale; i gliomi, il temporale

Diagnosi strumentale, ecografica e con RM:

le anomalie di migrazione, sia per difetto che in eccesso, comprende condizioni clinicamente eterogenee caratterizzate generalmente da:

ventricolomegalia

iperecogenicità periventricolari

anomalie dell’architettura vascolare

anomalie delle scissure;

La diagnosi è molto tardiva (fine III trimestre) ed alcune alterazioni sono identificabili solo tramite RM

Anomalie della migrazione per difetto

Lissencefalia classica (tipo I, a 4 strati)

Arresto del processo di migrazione, completo (agiria completa) o parziale (agiria parieto-occipitale con pachigiria fronto-temporale), che determina lo sviluppo di una superficie corticale “liscia”. In pratica i neuroni, dalla matrice germinale, non riescono a raggiungere la corteccia da qui ne possono derivare: a) superficie liscia, agiria/pachigiria; b) accumulo focale ed anomala di gruppi neuronali, eterotopia nodulare

Ritardo psicomotorio più o meno grave, microcefalia nel 50% e dismorfismi facciali nel 30%.

la corteccia risulta ispessita e la sostanza bianca sottocorticale è assottigliata.

Colpisce in egual misura maschi e femmine.

Cominciano a venir fuori le basi genetiche (per es. ARX gene) di dette anomalie.

Anomalie della migrazione per eccesso

Lissencefalia tipo II (cobblestone, distrofie muscolari).

La corteccia “a noduli” deriva da una migrazione eccessiva di elementi gliali e di neuroblasti oltre il limite gliale, negli spazi subaracnoidei.

Le caratteristiche sono:

-lesioni nodulari della superficie corticale

-anomalie oculari

-distrofie muscolari

Si distinguono tre patologie con differenti gradi di gravità:

- Walker-Walburg, la più severa (mutazione 9q34; noduli corticali, ipotonia, cefalocele, ipoplasia del ponte, mesencefalo dismorfo, ipoplasia del verme e del cervelletto, microftalmia mono-bilaterale

- MEB (muscle-eye-brain), forma intermedia (mutazione 1p32-p34; ipotonia moderata, anomalie oculari moderate, ritardo mentale; ridotti solchi della corteccia frontale, ipomielinizzazione della sostanza bianca, ipoplasia del ponte, del verme, assenza del setto pellucido, ipoplasia del corpo calloso, idrocefalia)

- Fukuyama dystrophy, forma più lieve (mutazione 9q31-33; distrofia muscolare di gravità intermedia?, polimicrogiria frontale, lissencefalia nodulare parieto-occipitale).

Anomalie della migrazione aspecifiche (migrazione ectopica)

Eterotopia: arresto della migrazione con conseguente presenza di gruppi neuronali in sedi al di fuori della loro allocazione naturale.

Clinicamente: ritardo mentale, epilessia.

Possibile associazione con pachigiria, ACC, Chiari 2, schizencefalia, cisti aracnoidea.

- Eterotopia periventricolare: noduli localizzati in prossimità della parete ventricolare (corni occipitali) generalmente bilaterali (credo si riferisca ad entrambi i margini ventricolari) con predilezione dell'emisfero destro; possono stabilirsi all'interno della sostanza bianca periventricolare o proiettarsi nel lume ventricolare; possono essere :focali unilaterali, focali bilaterali, diffusi.

- Eterotopia sottocorticale: noduli nella sostanza bianca sottocorticale o profonda; l'emisfero interessato appare ridotto di volume, la corteccia sovrastante è sottile con solchi approssimativi.

Forme nodulari, curvilinee e forme miste

I noduli si estendono dalla superficie ventricolare nella sostanza bianca; dimensioni variabili da meno di 1 cm a massa interessante l'intero emisfero.

Forme curvilinee: masse a forma di vortice che ricordano le normali circumvoluzioni che si estendono dalla superficie corticale alla sostanza bianca; possono contenere vasi e/o liquor.

nelle forme miste i noduli sono posti in profondità, vicino ai trigoni e le masse curvilinee in superficie.

- Eterotopia laminare (o a banda): forma rara; arresto precoce della migrazione; X-linked; corteccia relativamente normale o con pachigiria.

Anomalie dell'organizzazione

Polimicrogiria: presenza di numerosi, piccoli, anomali giri corticali.

si riscontra in forma isolata o associata a condizioni genetiche, cromosomopatie (S. di Di George), infezioni, teratogeni.

Schizencefalia: schisi del parenchima cerebrale delimitato da materia grigia eterotopica (tale caratteristica, non identificabile con gli ultrasuoni, la differenzia dalla cisti poroencefalica, delimitata da sostanza bianca).

E' molto dibattuta l'etiopatogenesi della schizencefalia: da un lato la similitudine con la poroencefalia (spesso la diagnosi differenziale è impossibile) fa propendere per patogenesi acquisita, vascolare, infettiva, etc; dall'altro lato, il riconoscimento di alcune mutazioni genetiche associate alla patologia in oggetto, fanno invece propendere per una etiologia congenita.