

Romboencefalosinapsi

La romboencefalosinapsi (RES) è una malformazione estremamente rara della fossa cranica posteriore, caratterizzata da fusione degli emisferi cerebellari, dei peduncoli mediali, dei nuclei dentati e dall'assenza (ipo-agenesi) del verme cerebellare.

Descritta per la prima volta nel 1914 da Obersteiner durante un esame autoptico, il nome Romboencefalosinapsi è stato coniato da Gross e Hoff nel 1959.

Il termine romboencefalo, infatti, indica la terza vescicola dell'encefalo embrionale, situata posteriormente al mesencefalo e anteriormente al midollo spinale, che darà luogo allo sviluppo del midollo allungato, al ponte e al cervelletto.

La RES è considerata una malformazione sporadica, dovuta ad una mutazione autosomica dominante insorta "*de novo*"; l'incidenza alla nascita è stimata essere intorno allo 0,13%.

Etiologia

Tale malformazione si verifica tra il 28° e il 41° giorno di vita embrionale e, secondo la teoria più accreditata, la fusione degli emisferi cerebellari non sarebbe dovuta ad un alterato sviluppo del verme, bensì ad un primitivo difetto nella differenziazione del verme cerebellare stesso.

In Letteratura sono descritti casi di RES in cui sono state individuate alterazioni cromosomiche (delezione del cromosoma 2q e traslocazione sbilanciata 2p;10q); questo spiegherebbe i casi di ricorrenza familiare descritti in Letteratura.

Anche fattori ambientali sono stati considerati nella genesi della RES, in particolare il diabete mellito insulino-dipendente e l'assunzione di fenilciclidina all'inizio della gravidanza.

Diagnosi prenatale

In Letteratura sono riportati pochi casi di diagnosi ecografica prenatale di RES.

La diagnosi di sospetto può essere posta in corso di esame ecografico del 2° trimestre quando vi è mancata visualizzazione del verme cerebellare. In tal caso il diametro trasverso cerebellare risulta più piccolo, ma il cervelletto non è ipoplasico.

Nei casi riportati in Letteratura, la RES viene sospettata dopo aver posto diagnosi di ventricolomegalia.

La diagnosi è confermata esclusivamente alla RMN in cui si osserva: emisferi cerebellari fusi, verme assente o ipoplasico, quarto ventricolo ridotto di volume e nuclei dentati fusi.

La RES può presentarsi come malformazione isolata della fossa cranica posteriore o in associazione ad altre anomalie intracraniche.

Frequentemente si osserva dilatazione del sistema ventricolare sopratentoriale. L'idrocefalo, secondario ad ostruzione dell'acquedotto di Silvio, è spesso il primo segno rilevato in corso di esame ecografico.

Le anomalie intracraniche descritte in Letteratura sono: oloprosencefalia, assenza del setto pellucido, assenza/ipoplasia del corpo calloso, ipoplasia olivare, anomalie del sistema limbico, fusione dei talami,

displasia setto-ottica, anomalie del chiasma ottico, malformazioni corticali e sinostosi multiple delle suture craniche.

Descritta anche l'associazione con dismorfismi cranio-facciali (ipertelorismo, fronte prominente, orecchie con impianto basso o ruotate posteriormente, microretrognazia, etc.) e con anomalie extracraniche a carico degli apparati cardiovascolare, respiratorio, urinario e scheletrico (segmentazione e fusione delle vertebre, difetti del radio, polidattilia, sindattilia, ipoplasia falangi e duplicazione pollici).

La RES può rientrare anche in diversi quadri sindromici, quali:

- S. di Gomez-Lopez-Hernandez, in cui si osservano turricefalia, alopecia temporo parietale, anestesia del trigemino;
- Sequenza VACTREL;
- Sequenza VACTREL-H.

Nella diagnosi differenziale bisogna considerare:

- Sindrome di Joubert (disordine autosomico recessivo con aplasia del verme cerebellare, anomalie oculari, ritardo motorio generalizzato e anomalie renali);
- Malformazione di Dandy-Walker (la più comune malformazione della fossa cranica posteriore che risulta dilatata con ipoplasia del verme cerebellare e dilatazione cistica del quarto ventricolo);
- Malattia di Lhermitte-Duclos o Gangliocitoma displastico del cervelletto (associata a mutazione del gene oncosoppressore PTEN, si presenta con allargamento del cervelletto con idrocefalia, atassia e crisi epilettiche);
- Disrafia tetto-cerebellare (presenza di encefalocele occipitale, aplasia o ipoplasia del verme cerebellare e deformità del tetto);
- Agenesia/Ipoplasia del verme cerebellare;
- Ipoplasia del cervelletto;
- Ipoplasia pontocerebellare;
- Cisti aracnoidea della fossa posteriore;
- Danno cerebellare da emorragia, infarto o infezione.

Disturbi clinici

In base all'interessamento delle strutture sopratentoriali, la RES si manifesta clinicamente con: atassia, ipotonia muscolare, spasticità, strabismo, movimenti anomali degli occhi, disartria e ritardo nello sviluppo.

In Letteratura sono descritti anche disordini cognitivi, disturbi dell'attenzione, comportamento auto-lesivo e disturbi ossessivo-compulsivi.

Bibliografia

Ishak et al. Rhombencephalosynapsis: a hindbrain malformation associated with incomplete separation of midbrain and forebrain, hydrocephalus and a broad spectrum of severity. *Brain*. 2012 May;135(Pt 5):1370-86. doi: 10.1093/brain/aws065.

Whitehead et al. Rhombencephalosynapsis as a cause of aqueductal stenosis: an under-recognized association in hydrocephalic children. *Pediatr Radiol*. 2014 Jul;44(7):849-56. doi: 10.1007/s00247-014-2877-4.

Yachnis A. Rhombencephalosynapsis with massive hydrocephalus: case report and pathogenetic considerations. *Acta Neuropathol*. 2002 Mar;103(3):301-4.

Tully H.M. et al. Beyond Gómez-López-Hernández syndrome: recurring phenotypic themes in rhombencephalosynapsis. *Am J Med Genet A*. 2012 Oct;158A(10):2393-406. doi: 10.1002/ajmg.a.35561.