

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE GENERALI E SCIENZE DEI SERVIZI

Ciclo 35

Settore Concorsuale: 06/H1 - GINECOLOGIA E OSTETRICIA

Settore Scientifico Disciplinare: MED/40 - GINECOLOGIA E OSTETRICIA

IMPIEGO DELL'ECOGRAFIA AD ALTA RISOLUZIONE NELLA DIAGNOSI DI
ANOMALIE CEREBRALI FETALI DIFFICILI. FOCUS SUL COMPLESSO
ANTERIORE.

Presentata da: Elisa Montaguti

Coordinatore Dottorato

Fabio Piscaglia

Supervisore

Gianluigi Pilu

Esame finale anno 2023

IMPIEGO DELL'ECOGRAFIA AD ALTA RISOLUZIONE NELLA DIAGNOSI DI ANOMALIE CEREBRALI FETALI DIFFICILI. FOCUS SUL COMPLESSO ANTERIORE.

Abstract

In questo lavoro di tesi vengono prese in esame le principali anomalie cerebrali fetali a carico del complesso anteriore, formato dal cavo del setto pellucido e dai corni frontali dei ventricoli laterali, descrivendo in particolare il ruolo dell'ecografia ad alta risoluzione nella loro diagnosi. Si è poi concentrata l'attenzione su due anomalie con caratteristiche peculiari: l'oloprosencefalia e l'obliterazione del cavo del setto pellucido, analizzando i casi che sono stati riferiti c/o la U.O. di Ostetricia e Medicina dell'Età Prenatale del Policlinico di S. Orsola – IRCCS.

Per quanto riguarda l'oloprosencefalia abbiamo riportato le caratteristiche neurosonografiche, la presenza di altre anomalie associate, i reperti della risonanza magnetica, il cariotipo e gli esami autoptici quando disponibili. L'oloprosencefalia racchiude in sé uno spettro di anomalie cerebrali caratterizzate da un difetto di formazione della linea mediana con forme variabili di fusione degli emisferi cerebrali. Le forme alobari mostrano una grande distorsione della normale anatomia cerebrale, con un singolo ventricolo già rilevabile durante il primo trimestre di gravidanza. Sono spesso associate ad anomalie extracerebrali, del volto fetale e del cariotipo. Nelle forme semilobari e lobari il setto pellucido è generalmente assente nei piani assiali, con corni frontali fusi ed ipoplasici, mentre la fossa posteriore è spesso normale, anche se queste caratteristiche possono essere di difficile interpretazione ad un esame di screening. Al neurosonogramma multiplanare possono essere rilevate anomalie che coinvolgono lo sviluppo del corpo calloso e della corteccia. Le anomalie facciali sono invece più sfuggenti, tra queste si segnalano fronte sfuggente, vari gradi di ipotelorismo e la presenza di un unico incisivo mascellare centrale. Pertanto, possiamo concludere che le forme alobari sono rilevabili sin dal primo trimestre di gravidanza con caratteristiche tipiche, mentre le forme meno severe sono di più difficile inquadramento e la diagnosi si deve avvalere di un'attenta valutazione sia del cavo del setto pellucido che dei corni frontali.

L'obliterazione precoce del cavo del setto consiste in un aspetto ecogeno di questo spazio, normalmente disteso da fluido; è ritenuta da molti autori una variante della norma quando isolato, ma queste conclusioni sono basate su casistiche limitate. Anche in questo caso abbiamo riportato l'eventuale presenza di anomalie associate ed abbiamo poi rivalutato questi bambini mediante una visita specialistica presso la U.O. di Neuropsichiatria Infantile. Nella nostra esperienza di 16 casi, la neurosonografia è stata in grado di definire la presenza o meno di anomalie cerebrali associate (1 caso di cisti interemisferiche e corpo calloso disgenetico) al pari della risonanza magnetica. Nei casi apparentemente isolati, in circa il 20% tale reperto è stato transitorio nel corso della gravidanza e non sono state riportate anomalie del cariotipo. Tutte le visite di follow up eseguite nel contesto dello studio (risultati parziali di 7/15 bambini) hanno dimostrato uno sviluppo mentale, motorio, di linguaggio, cognitivo, socio-emozionale e di adattamento nella norma per l'età del bambino alla visita.

Sommario

Introduzione: il comparto anteriore	3
Le anomalie del comparto anteriore	5
Anomalie di dimensione del cavo del setto pellucido	5
Anomalie cistiche ed emorragiche	6
Cavo del setto pellucido assente: agenesia del corpo calloso.....	7
Cavo del setto pellucido assente: schizencefalia e idrocefalo fetale	8
Agenesia isolata del cavo del setto pellucido e displasia setto-ottica.....	9
Caratteristiche neurosonografiche dell'oloprosencefalia fetale: guida per riconoscere le varianti meno frequenti. La nostra esperienza.	10
Introduzione.....	10
Materiali e metodi.....	10
Risultati.....	11
HPE alobare.....	11
Varianti meno severe di HPE	12
Discussione.....	19
Conclusioni.....	20
Obliterazione del cavo del setto pellucido.....	21
Introduzione.....	21
Materiali e metodi.....	23
Risultati: la nostra esperienza	24
Conclusioni.....	25
Bibliografia	27

Introduzione: il comparto anteriore

Quando parliamo di valutazione ecografica del sistema nervoso centrale fetale ci rifacciamo alle linee guida della International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) e della Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica (SIEOG), che indicano, tra i reperti da valutare, di osservare la presenza del cavo del setto pellucido^{1,2}.

Il piano di scansione generalmente utilizzato a questo proposito è la scansione assiale transventricolare, dove oltre al trigono nella parte posteriore, vediamo anche il complesso anteriore.

Il cavo del setto pellucido è una sorta di “box” rettangolare (con gli ecografi più moderni ad alta risoluzione può assumere aspetti triangolari) nella porzione anteriore dell’encefalo fetale, che interrompe la linea mediana nel suo terzo anteriore e riempie completamente lo spazio tra i due corni frontali. Ai suoi due lati sono presenti i corni frontali dei ventricoli laterali, ben separati dal cavo del setto (CSP) centrale. È pertanto più corretto quando parliamo dell’integrità anatomica di questa porzione dell’encefalo parlare di «complesso anteriore» e cioè della sommatoria tra cavo del setto pellucido e dei due corni frontali sui due lati, da cui il CSP deve presentarsi sempre ben separato³.

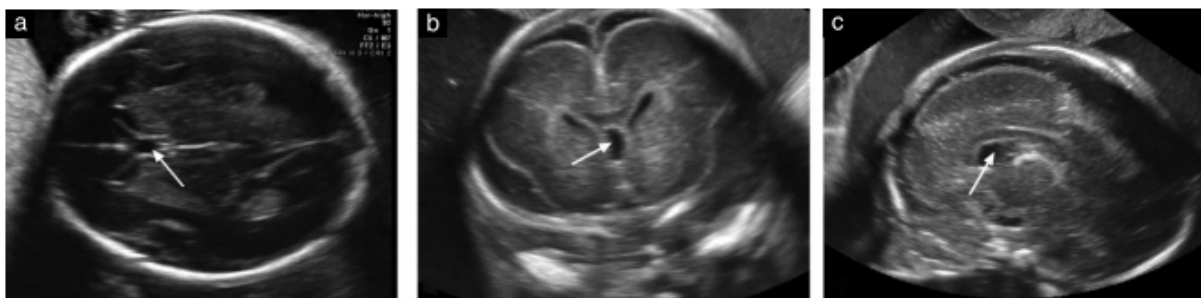


Figura 1. Aspetto del complesso anteriore in scansione assiale (a), coronale (b) e sagittale (c). Il cavo del setto pellucido è indicato dalla freccia e risulta ben separato dai corni anteriori, regolarmente sviluppati.

Il setto pellucido è una membrana sottile costituita da due foglietti, tesa tra il corpo calloso superiormente ed il fornice inferiormente e che per buona parte costituisce la parete mediale dei corni frontali. Dopo la nascita i due foglietti collabiscono e la cavità è solo virtuale, mentre prima della nascita vi si raccoglie una modica quantità di fluido che ne distende gli spazi rendendolo visibile all’ecografia.

Bisogna prestare attenzione a non confondere il cavo del setto pellucido con il fornice⁴, che invece si trova su una scansione più caudale, inferiormente al cavo del setto pellucido, e ne costituisce il pavimento; a questo livello più basso vediamo la linea interemisferica che si continua anche dove dovremmo vedere il CSP, conferendo all’ecografia invece che l’immagine della «scatoletta rettangolare» contenente fluido, quella di tre linee parallele.

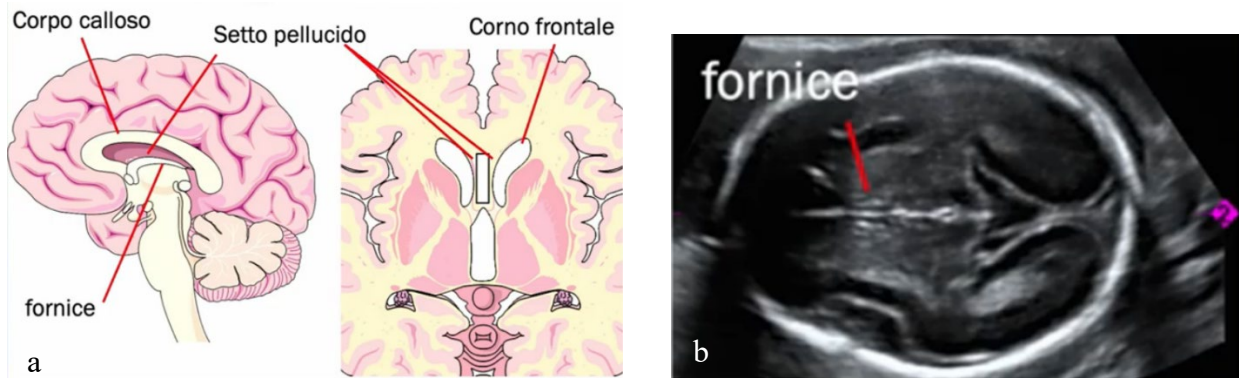


Figura 2. Rappresentazione grafica del complesso anteriore (a). Il cavo del setto pellucido è compreso tra il corpo calloso superiormente ed il fornice inferiormente, costituendo la parete mediale dei corni frontali. Scansione assiale (b) più caudale rispetto al cavo del setto, a livello del fornice, in cui la linea mediana non è interrotta ma ha aspetto trilaminare⁴. Immagini per cortesia di Gianluigi Pilu.

Il CSP non è sempre presente nel corso della vita fetale; è sempre documentabile in genere dalle 17-18 settimane, mentre presso il termine di gravidanza può non essere visibile perché lo spazio tende a collabire, cosa che accade poi normalmente dopo la nascita. Come mostrato anche dall'esperienza del nostro gruppo in uno studio del 2000⁵, il CSP era sempre dimostrabile quando il diametro biparietale era compreso tra 44 e 88 mm, corrispondente alle 17-37 settimane di gestazione. Nel corso della gravidanza poi, tende ad avere dimensioni crescenti: è circa di 3-6 mm all'epoca della valutazione anatomica del secondo trimestre a 20-22 settimane, per poi misurare circa 4-10 mm tra 30 e 34 settimane di gestazione.

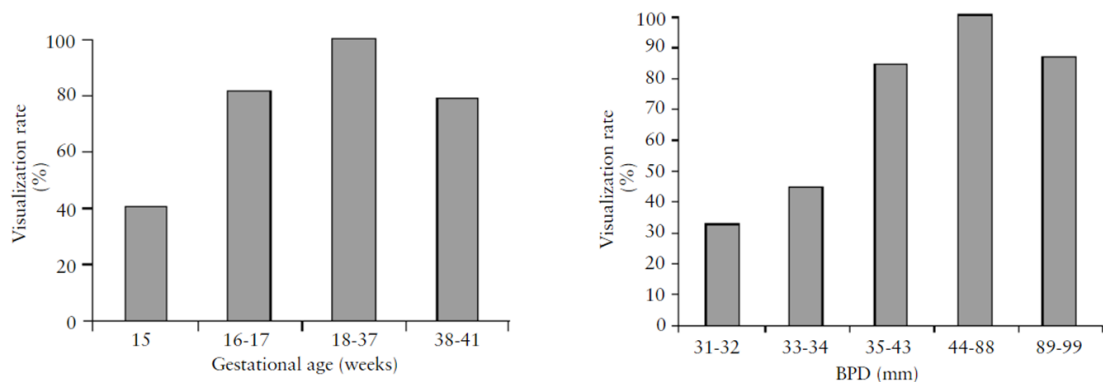


Figura 3. Tasso di visualizzazione del cavo del setto pellucido a seconda dell'epoca gestazionale e del diametro biparietale. Notiamo che in assenza di anomalie cerebrali note, la visualizzazione è praticamente sempre presente dalle 18 alle 37 settimane⁵.

Le anomalie del comparto anteriore

Vediamo quali sono le anomalie che riguardano il complesso anteriore. Alcune le tratterò molto brevemente, mentre sulle varianti di oloprosencefalia e sul cavo del setto oblitterato concentrerò l'attenzione in modo più esteso.

- Anomalie di dimensione del cavo del setto pellucido
- Anomalie cistiche ed emorragiche
- Cavo del setto pellucido assente
 - Agenesia completa del corpo calloso
 - Schizencefalia e distruzione secondaria a idrocefalo
 - Comunicazione dei corni frontali
 - Displasia setto-ottica
 - Forme minori di oloprosencefalia

Anomalie di dimensione del cavo del setto pellucido

Esistono anomalie di dimensioni del CSP, che può presentarsi di dimensioni ridotte (sino ad avere un aspetto quasi completamente «oblitterato») o aumentate. Queste solitamente sono varianti della norma, ma possono essere un fattore di rischio per anomalie cerebrali associate, per cui è mandatoria una ecografia di riferimento con eventuale esecuzione di risonanza magnetica fetale. Quando le indagini di approfondimento confermano che il reperto è verosimilmente isolato l'utilità del cariotipo fetale è piuttosto incerta.

Parliamo di un CSP «grande» quando la sua ampiezza (in senso trasverso e non antero-posteriore rispetto al polo cefalico fetale) è superiore a 6 mm tra 20-22 settimane e superiore a 10 mm tra 30-32 settimane⁶. Nella maggioranza dei casi si tratta di varianti della norma, anche se alcuni studi hanno messo in associazione questo riscontro con alcune anomalie cromosomiche (es. del22q11, trisomia 21...); vi è però ampia sovrapposizione con le misurazioni fatte in feti euploidi e comunque raramente questo reperto è l'unico riscontro anomalo⁷. Potendo però associarsi ad altre anomalie è senza dubbio indicata una valutazione dettagliata della anatomia cerebrale ed extracerebrale.

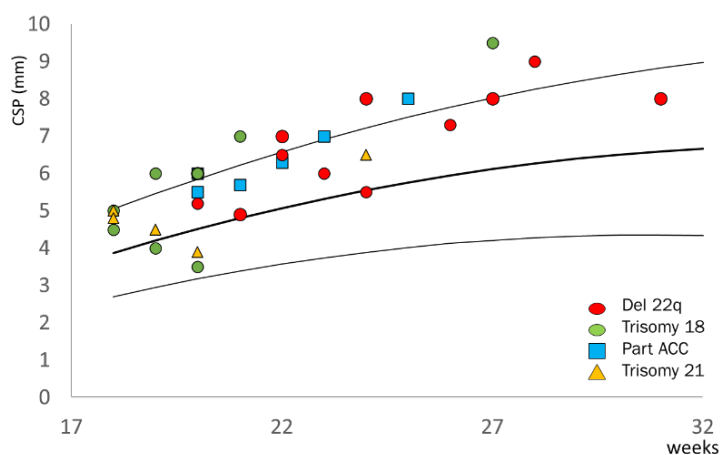


Figura 4. Grafico che mostra le dimensioni del CSP in feti con microdelezione del cromosoma 22, agenesia parziale del corpo calloso, trisomia 13 o 21. Notiamo una amplissima sovrapposizione con quelli che sono i valori riscontrati nella popolazione di feti euploidi^{6, 7}.

Quando vediamo un cavo del setto pellucido con forma anomala ed un aspetto un po' squadrato è indicata la valutazione del corpo calloso, perché non è infrequente che un CSP con queste caratteristiche sia la manifestazione di una agenesia parziale del corpo calloso stesso. Tale caratteristica morfologica può essere quantificata utilizzando il cosiddetto "CSP-ratio", cioè il rapporto tra lunghezza e larghezza del CSP, che risulta ridotto in questo gruppo di feti, con un cut-off empirico di 1.5⁸. L'agenesia parziale è comunque diagnosticabile preferenzialmente in sezioni sagittali, dove è dimostrabile un corpo calloso più piccolo della norma, che non circonda il terzo ventricolo, ma si arresta prima (in genere l'agenesia riguarda la porzione posteriore). In questo caso la prognosi è decisamente differente, in quanto è nota l'associazione con altre anomalie e quadri sindromici.



Figura 5. Feto con agenesia parziale del corpo calloso. Il cavo del setto pellucido in scansione assiale ha aspetto squadrato (a). In sezione coronale i corni frontali appaiono piccoli e "a virgola", con ampia scissura interemisferica (b). La scansione sagittale mediana è quella diagnostica in cui si nota l'agenesia della porzione posteriore del corpo calloso, che non avvolge interamente il terzo ventricolo (c).

Esistono poi casi in cui il CSP appare di piccole dimensioni, quasi oblitterato, con un aspetto insolitamente pieno, ma la restante anatomia cerebrale è normale: in particolare il corpo calloso, i corni frontali e le scissure cerebrali sono regolarmente sviluppati per l'epoca di gravidanza. Generalmente anche questi reperti sono varianti della norma, ma comunque indicazione ad un esame neurosonografico di approfondimento. L'argomento del cavo del setto oblitterato verrà trattato come argomento a sé nel corso di questa tesi.

Anomalie cistiche ed emorragiche

Le emorragie ventricolari possono riguardare qualsiasi zona del ventricolo, compresa quella del complesso anteriore. La diagnosi in caso di piccole emorragie è in genere complessa, avendo il coagulo un aspetto simile a quello del plesso corioideo, ma che si estende più anteriormente a livello delle corna anteriori dei ventricoli laterali. In questo caso la risonanza magnetica è dirimente in quanto consente l'identificazione dei depositi di emosiderina in modo univoco.

L'aspetto ecografico muta in relazione al tempo intercorso dal sanguinamento: inizialmente il coagulo ha un aspetto iperecogeno all'interno del ventricolo, che può simulare quello del plesso corioideo, poi con il tempo tende a cavitarsi assumendo un aspetto più disomogeneo⁹⁻¹².

Analogamente a quanto detto per le emorragie, le lesioni cistiche dei plessi corioidei possono riguardare anche la componente anteriore del plesso. Le cisti dei plessi corioidei sono un reperto estremamente comune nel secondo trimestre di gravidanza, con un aspetto piuttosto tipico^{13, 14}: sono in genere uniloculari, del diametro inferiore ai 10 mm e collocate nella parte posteriore dei ventricoli; sono spesso transitorie (tendono a scomparire nel terzo trimestre) e sono considerate varianti anatomiche della norma quando isolate. Esistono però localizzazioni ed aspetti atipici: possono presentarsi come cisti seppimentate o complesse, di dimensioni maggiori di 10 mm, o con localizzazione peculiare nella parte anteriore dei ventricoli, senza la tendenza alla scomparsa nel corso della gravidanza. Alcuni autori suggeriscono che queste cisti atipiche abbiano un significato più complesso, per cui può essere proposta la determinazione del cariotipo con array-CGH ed una approfondita valutazione della restante anatomia fetale. Importante una valutazione dettagliata dell'anatomia cerebrale fetale per la possibilità di queste lesioni di entrare in diagnosi differenziale con le cavitazioni dell'eminenza ganglionica, con significato prognostico differente e rientranti nel più ampio capitolo delle malformazioni corticali. In questo caso la cavitazione non è interna ma adiacente al plesso corioideo, a livello dell'eminenza ganglionica¹⁵.

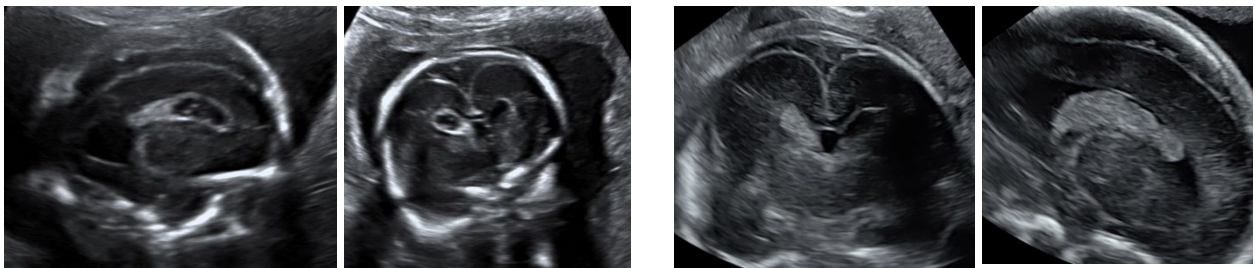


Figura 6. Caso clinico. Primigravida inviata per sospetto di emorragia cerebrale. Nelle prime due immagini l'aspetto a 19 settimane: il feto presenta una formazione cistica a livello del plesso anteriore sinistro. Dopo circa 10 giorni a 21 settimane si rivaluta il quadro. La formazione ha cambiato aspetto, diventando compatta ed ecogena (generalmente le emorragie seguono percorso inverso, prima ecogene e poi si cavitano). Per questo si propende per una formazione cistica del plesso corioideo a localizzazione atipica, diagnosi confermata anche dalla risonanza magnetica che non identifica segni di emorragia intraventricolare nel contesto di una anatomia cerebrale peraltro normale. Dopo consulenza genetica la coppia opta per amniocentesi. Il cariotipo è risultato maschile con all'array-CGH una microdelezione del braccio lungo del cromosoma 15, di 32-38 kb, in eterozigosi; questa zona comprende parzialmente il gene GABRB3, che codifica per la subunità beta-3 del recettore GABAA, associato ad un ampio spettro di manifestazione neurologiche, tra cui l'encefalopatia epilettica, a trasmissione autosomica dominante. Tale delezione è stata interpretata come probabilmente patogena, seppur con penetranza ed espressività fenotipica non prevedibile.

Cavo del setto pellucido assente: agenesia del corpo calloso

Una delle anomalie a cui più frequentemente si associa la assenza del CSP è l'agenesia completa del corpo calloso. Il corpo calloso è un ponte di fibre che collega i due emisferi cerebrali¹⁶. La sua agenesia completa ha incidenza non nota, in quanto può essere asintomatica alla nascita e nel corso

della vita adulta (3-7 casi per 1000 nati), anche se le anomalie associate sono frequenti: anomalie cromosomiche o quadri sindromici, malformazioni a carico sia del sistema nervoso centrale che extracerebrali¹⁷. In questi casi è mandatoria una consulenza genetica e, se la paziente lo desidera, l'esecuzione di cariotipo con CGH array, nonché la proposta di una risonanza magnetica cerebrale¹⁸, che può aiutare ad escludere anomalie associate, in particolare per quanto concerne lo sviluppo corticale. Le anomalie dello sviluppo neurologico e/o intellettuale sono riscontrate in una percentuale variabile di casi, compresa tra il 10 e 25% circa dei casi¹⁹.

Nelle sezioni assiali che vengono comunemente usate negli esami di routine il sospetto ecografico si basa principalmente su segni indiretti¹⁷:

- assenza del CSP anteriormente, con l'immagine delle tre linee della scissura interemisferica che non è interrotta dalla presenza del CSP stesso;
- siccome i corni frontali non sono uniti dal ponte di fibre del corpo calloso, la parte anteriore dei ventricoli laterali è divaricata ed i corni frontali appaiono piuttosto distanziati tra loro, mentre la porzione posteriore è dilatata («aspetto a goccia»).

La diagnosi di certezza è però posta tramite scansioni sagittali, anche mediante l'ausilio del Power Doppler, dove vediamo il decorso anomalo della arteria pericallosa che si dirige verso l'alto invece che circondare il corpo calloso stesso. In sezione coronale si vedono poi gli emisferi cerebrali, che risultano tra loro divaricati, con una falce cerebrale che in assenza del corpo calloso si approfonda più in basso del normale.

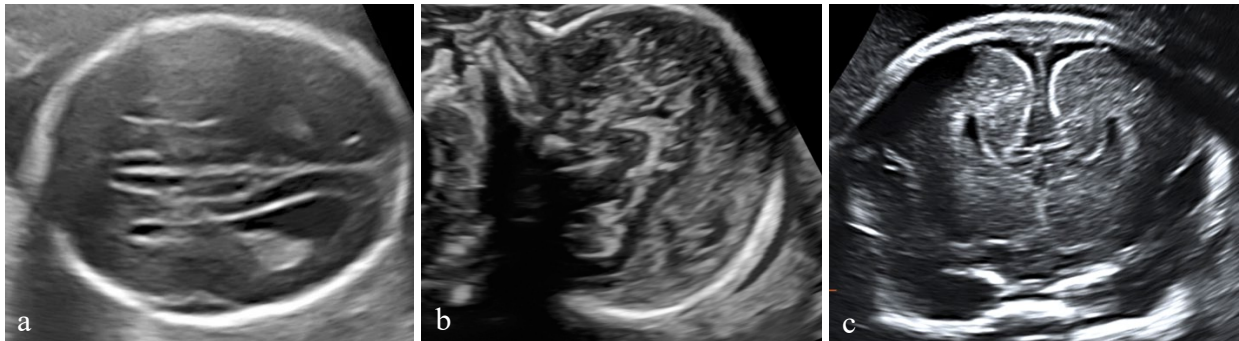


Figura 7. Feto con agenesia completa del corpo calloso. In scansione assiale (a) il CSP è assente lungo la linea mediana e al suo posto notiamo la caratteristica immagine a tre linee; scansione sagittale mediana (b) che conferma l'assenza completa del corpo calloso; in scansione coronale (c) il corpo calloso ed il CSP sono assenti, con scissura interemisferica ampia e corni frontali distanziati tra loro.

Cavo del setto pellucido assente: schizencefalia e idrocefalo fetale

Esistono casi in cui non si visualizza il CSP non dovuti ad una sua anomala formazione, ma legati invece ad una sua distruzione secondaria; sono dovuti a casi di idrocefalo, dove tutto il sistema ventricolare risulta talmente dilatato da comprimere o disgregare il CSP, al punto tale da non essere più visualizzabile²⁰ oppure ad una condizione detta schizencefalia. La schizencefalia è una anomalia corticale con precoce interruzione dello sviluppo degli emisferi cerebrali, per cui viene

a mancare parte del mantello cerebrale²¹. Si ha una cavitazione, una schisi, che mette in comunicazione i ventricoli laterali cerebrali e gli spazi liquorali periferici subaracnoidei. Può essere difficile da vedere se riguarda solo delle piccole porzioni di encefalo (i casi eclatanti in cui l'encefalo sembra colpito come da un colpo d'ascia sono piuttosto facili da individuare), in particolare dell'emisfero più prossimale alla sonda ecografica, che generalmente resta sempre meno esplorabile del controlaterale. Può essere a "labbra aperte" o a "labbra chiuse", a seconda che vi sia o meno apposizione della corteccia adiacente alle fessure.

Agenesia isolata del cavo del setto pellucido e displasia setto-ottica

Esistono invece dei casi in cui la agenesia del CSP è un reperto isolato. La caratteristica fondamentale di questa condizione è la mancata separazione tra i corni frontali data proprio dall'assenza delle due lamine del setto pellucido²², in presenza però di una restante anatomia cerebrale normale: in particolare i corni frontali sono ben sviluppati, il corpo calloso e le solcazioni cerebrali sono nella norma per epoca gestazionale.

Uno dei problemi principali della assenza del setto pellucido è la possibile concomitanza con la displasia setto ottica (SOD)²³. La displasia setto-ottica è una entità neuroendocrina complessa rara (1/10000 nati), caratterizzata da una ipoplasia del chiasma ottico e da una insufficienza ipofisaria, la cui clinica ha manifestazioni piuttosto variabili, che comprendono deficit del visus sino alla cecità completa, disfunzioni endocrine ed un quoziente intellettivo che è normale in circa l'80% dei casi. Il chiasma ottico è visibile alla risonanza magnetica prenatale, ma anche ecograficamente è possibile indagarlo, sia in scansioni coronali che in scansioni assiali a livello del poligono di Willis. Nei casi in cui il chiasma si presenta francamente ipoplasico, la diagnosi di displasia setto-ottica è piuttosto probabile, ma il visualizzare un chiasma morfologicamente normale in epoca prenatale non esclude in modo definitivo una possibile SOD sottostante, in quanto l'esordio può essere tardivo e si può riscontrare un deficit endocrino post-natale anche in questi casi.

Se quindi l'assenza isolata del setto pellucido è una variante della norma, nel 25% circa dei feti sarà presente una displasia setto-ottica sottostante. Questo complica ovviamente il counseling prenatale in quanto, come detto, la presenza di un chiasma ottico normale all'ecografia o alla risonanza prenatale riduce ma non elimina del tutto il rischio di una SOD sottostante²⁴.

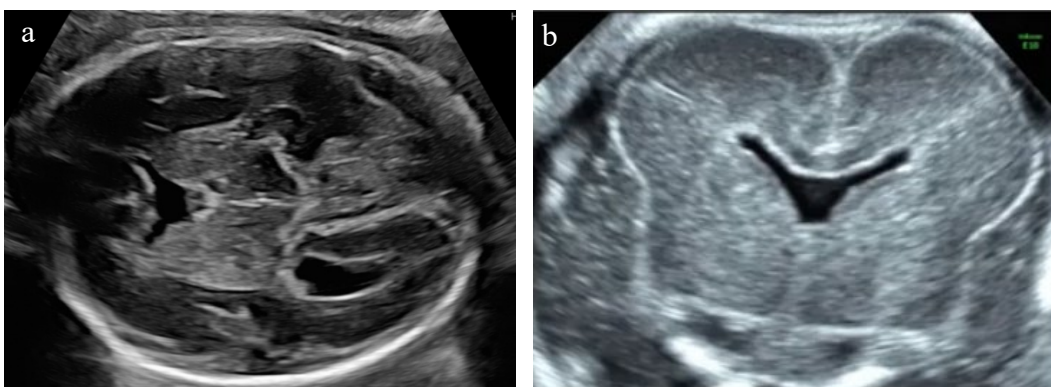


Figura 8. Agenesia apparentemente isolata del CSP. Il reperto comune nelle scansioni assiali (a) e coronali (b) è la comunicazione tra i due corni frontali dei ventricoli laterali, per l'assenza delle lamine del setto pellucido. Restante anatomia cerebrale regolare e corni frontali ben sviluppati.

Caratteristiche neurosonografiche dell'oloprosencefalia fetale: guida per riconoscere le varianti meno frequenti. La nostra esperienza²⁵.

Introduzione

Un'altra anomalia in cui il complesso anteriore è fortemente alterato è l'oloprosencefalia. L'oloprosencefalia (HPE) è una anomalia cerebrale complessa caratterizzata da gradi variabili di incompleta separazione dei due emisferi cerebrali e quindi anomalie dello sviluppo delle strutture della linea mediana²⁶⁻²⁸. La prognosi è estremamente variabile, ma più frequentemente severa. Le forme più severe si associano spesso ad aneuploidie, più frequentemente a trisomia 13 o triploidie, ed esitano non infrequentemente in aborto spontaneo o morte perinatale; le forme meno severe sono compatibili con la sopravvivenza in epoca post-natale ma nella maggior parte dei casi concomitano ritardo motorio o neurocognitivo, forme anche severe di epilessia o disordini endocrini da insufficienza ipofisaria²⁹⁻³¹.

L'HPE abbraccia però un continuum di malformazioni cerebrali, dalle forme più severe a quelle meno, senza confini netti. Classicamente sono state descritte e distinte tre forme di HPE con gravità progressiva e crescente: lobare, semilobare e alobare con l'aggiunta di una variante interemisferica mediana; tuttavia, esiste un ampio spettro di presentazioni con reperti spesso sovrapposti^{32, 33}. Finora gli studi prenatali hanno focalizzato la loro attenzione sulla forma alobare, la più grave, caratterizzata da reperti tipici e molto estremi³⁴, al contrario l'esperienza in merito alle forme meno gravi (semilobare e lobare) è più limitata ed i reperti descritti sono variabili e molto più sfumati³⁵⁻³⁹.

Alla base di queste anomalie vi è una incompleta separazione degli emisferi cerebrali, più evidente nella porzione anteriore. Ad un esame superficiale le forme "minori" di HPE presentano però alcune caratteristiche somiglianti con l'agenesia del cavo del setto pellucido: in entrambe vi è una fusione anteriore della cavità ventricolare senza la presenza delle due membrane del setto pellucido, ma vi sono alcuni reperti che possono aiutare nella diagnosi.

Lo scopo di questo studio è presentare la nostra esperienza nella diagnosi ecografica dei diversi tipi di HPE, con enfasi sui reperti che sono visualizzabili e dimostrabili nelle scansioni che vengono comunemente usate negli esami di screening^{1, 40, 41}.

Materiali e metodi

Abbiamo esaminato le cartelle cliniche delle donne inviate presso la U.O. di Ostetricia e Medicina dell'Età Prenatale c/o IRCCS Policlinico di Sant'Orsola per una sospetta anomalia cerebrale fetale da gennaio 2007 a dicembre 2020, selezionando poi i feti con diagnosi di oloprosencefalia.

Tra le pazienti indirizzate al nostro Centro per sospette anomalie fetali (escluse le cardiopatie congenite che vengono viste in un apposito ambulatorio multidisciplinare) le anomalie del sistema nervoso centrale sono quasi il 25% e di queste le oloprosencefalie rappresentano circa il 6% (1,4% in totale). Questi numeri ovviamente non riflettono la reale prevalenza tra la popolazione generale, in quanto nel nostro centro non eseguiamo esami di screening di primo livello, ma solo ecografie di riferimento.

Abbiamo poi esaminato i risultati degli esami ecografici e neurosonografici, nonché gli studi genetici, di risonanza magnetica prenatale e gli studi postnatali quando eseguiti. Sono stati riportati i reperti cerebrali visibili sulle proiezioni assiali raccomandate per un esame di screening fetale^{1, 40, 41}, ma anche quelli eseguiti su piani non tradizionali (sagittali e coronali). Una neurosonografia fetale di approfondimento è stata eseguita in ognuno di questi casi e qualora possibile, in caso di feto in presentazione cefalica, si è utilizzata la via transvaginale², che consente una migliore visualizzazione delle strutture cerebrali stesse.

Il protocollo di studio è conforme alle linee guida etiche della “World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects” adottata dalla 18° Assemblea Generale WMA, Helsinki, Finlandia, Giugno 1964 e aggiornata nel Corso della 59° WMA Assemblea Generale, Seoul, Corea del Sud, Ottobre 2008. Il protocollo dello studio in oggetto è stato poi approvato dal Comitato Etico Locale dell’Ospedale S. Orsola Malpighi (653/2021/Oss/AOUBo) ed un consenso informato è stato ottenuto da ogni donna candidata allo studio.

Risultati

Durante il periodo di studio, sono stati identificati 15 casi di HPE; di questi 10 (67%) erano di tipo alobare, mentre 5 di varietà meno severa⁴².

HPE alobare

La maggior parte dei casi è stata diagnosticata nella seconda parte del primo trimestre ed è stata sempre riferita presso la nostra struttura dai centri di screening con già una diagnosi di HPE alobare formulata. I reperti sono in tutti i casi piuttosto simili ed omogenei tra loro: in tutti i casi una scansione assiale standard della testa fetale ha rilevato una assenza della linea mediana con un unico plesso corioideo indiviso, spesso in associazione con gravi anomalie cranio-facciali o un profilo fetale molto piatto. Viene pertanto a mancare il caratteristico aspetto a “farfalla” dato dalla linea mediana e dai due plessi corioidei dei ventricoli laterali adiacenti.



Figura 9. Immagini di feti a 11-13 settimane di gestazione. a) scansione trasversale del polo cefalico di un feto normale che mostra una separazione dei due emisferi con la linea mediana che attraversa l'intero polo cefalico e che separa i due plessi corioidei dei ventricoli cerebrali ("butterfly sign"); b) feto con oloprosencefalia alobare con assenza della linea mediana ed il caratteristico plesso corioideo singolo; b) profilo fetale piatto e proboscide (freccia).

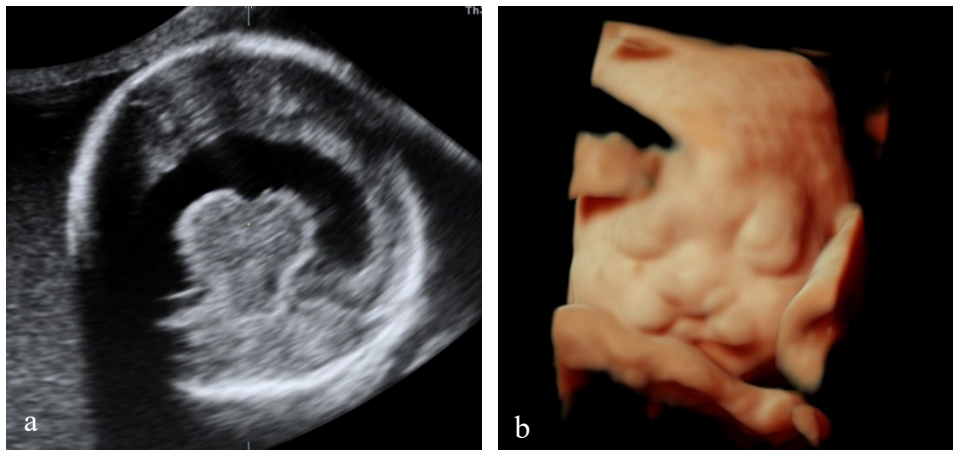


Figura 10. Oloprosencefalia alobare nel terzo trimestre di gravidanza: a) aspetto rudimentale dell'encefalo fetale con ventricolo unico e plesso corioideo centrale; b) ecografia tridimensionale del volto che mostra una labiopalatoschisi mediana.

La settimana mediana dell'invio al nostro centro è stata di 12 settimane (range da 11 a 16 settimane). Nove pazienti hanno optato per un'interruzione della gravidanza mediante dilatazione e curatage; una paziente con gemelli discordanti per cariotipo e caratteristiche morfologiche, in cui solo uno dei due feti era affetto, ha deciso di proseguire la gestazione. Il cariotipo è stato ottenuto in 8/10 casi ed era normale solo in 2 casi senza anomalie rilevabili del microarray; sono stati riportati invece 5 casi di trisomia 13 e 1 caso di 68, XX. Anomalie extracerebrali associate erano presenti in 9 feti (Tabella 1).

Varianti meno severe di HPE

Questi pazienti sono state riferite al nostro centro per reperti cerebrali anomali rilevati durante lo screening del secondo trimestre ad un'età gestazionale media di 21 settimane (range da 19 a 26 settimane) con diagnosi presunte di assenza del cavo del setto pellucido (CSP) in 3 casi, un caso

di ventricolomegalia ed uno di agenesia del corpo calloso (Tabella 2). Nelle proiezioni assiali comunemente impiegate per lo screening, il reperto più eclatante che ha portato a richiedere una neurosonografia di riferimento era la completa assenza o comunque la difficile visualizzazione del complesso anteriore.

In un caso l'ecografia multiplanare ha rivelato la fusione degli emisferi anteriori e un'unica cavità ventricolare a forma di mezzaluna, reperti che non erano facilmente identificabili con chiarezza sui piani assiali. La Paziente ha optato per una interruzione terapeutica della gravidanza ed al feto è stata diagnosticata all'autopsia una oloprosencefalia semilobare. I reperti caratteristici della HPE semilobare nella nostra esperienza sono stati:

- assenza del cavo del setto;
- fusione ed incompleta separazione dei due emisferi cerebrali nella porzione anteriore piuttosto marcata;
- singola cavità ventricolare a mezzaluna che anteriormente presenta dei corni frontali molto esigui ed iposviluppati e che posteriormente si apre a formare due corni posteriori piuttosto dilatati.

In caso i cui il sistema ventricolare sia poco disteso, valutare con esattezza le comunicazioni tra i ventricoli nella loro parte anteriore può essere difficile nelle normali scansioni assiali; la fossa cranica posteriore è in genere normale. In scansioni coronali si apprezza però chiaramente l'unica cavità ventricolare a forma di semiluna, con l'encefalo che non presenta alcuna divisione o scissura nella sua porzione anteriore, senza accenno di sviluppo dei corni frontali. In caso di dilatazione dei ventricoli cerebrali la diagnosi è estremamente più agevole perché la comunicazione tra i ventricoli viene immediatamente riconosciuta. Si distingue dalla forma alobare perché posteriormente i corni posteriori, seppure più grandi, sono in genere ben sviluppati.

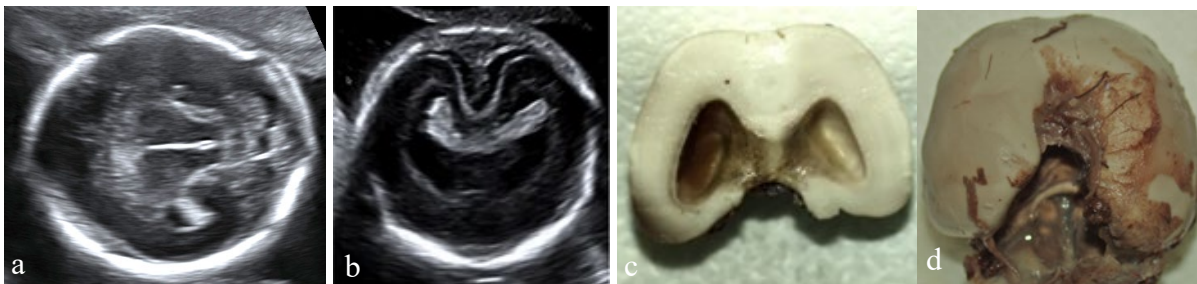


Figura 11. Caratteristiche neurosonografiche ed autoptiche dell'oloprosencefalia semilobare a 22 settimane di gestazione. a) in scansione assiale il CSP e le corna frontali non sono visualizzabili, senza evidenza della linea mediana nella porzione anteriore dell'encefalo; b) unica cavità ventricolare a forma di mezzaluna con corni posteriori però ben sviluppati; c-d) reperto autoptico che mostra la fusione dell'encefalo anteriormente e le cavità ben sviluppate dei corni posteriori.

Nei restanti quattro casi nelle scansioni assiali è stata osservata una struttura a forma di scatola ("box-like") che interrompe la linea mediana anteriormente, simile al CSP, ma senza la possibilità di dimostrare in modo univoco i corni frontali. La fossa cranica posteriore è sempre risultata di

normale conformazione. L'ecografia multiplanare ad alta risoluzione ha mostrato i reperti tipici dell'oloprosencefalia lobare^{27, 37-39, 42-44}.

- una incompleta separazione dei lobi frontali: vi è sì una fusione degli emisferi cerebrali, ma limitata alla parte anteriore ed inferiore dell'encefalo; posteriormente e nella parte anteriore più superficiale la linea mediana è presente;
- corna frontali più piccole di quanto atteso senza l'evidenza del setto pellucido, fusione della porzione mediana dei ventricoli laterali che comunicano ampiamente con la parte inferiore del terzo ventricolo: i corni frontali sono ipoplasici e si trovano ad un livello più alto della cavità ventricolare, che poi si apre ed allarga posteriormente a formare una unica cavità; osservare l'unica cavità ventricolare può non essere facile se il sistema ventricolare non è disteso (nei casi con ventricolomegalia associata i reperti sono più netti);
- una struttura simil-corpo calloso irregolare: più che di un vero e proprio corpo calloso in questi casi possiamo parlare di un ponte di fibre che collega sì parzialmente i due emisferi ma in modo ed aspetto anomalo; la conformazione è distorta soprattutto nella componente anteriore (differentemente a quanto invece accade nella agenesia parziale del corpo calloso);
- un dislocamento anteriore dell'ansa formata dalle arterie cerebrali anteriori: al Power Doppler si nota una unica arteria cerebrale anteriore che non segue il margine del corpo calloso, ma si dirige verticalmente ed anteriormente verso l'alto seguendo il contorno del cranio fetale ("snake under the skull sign").

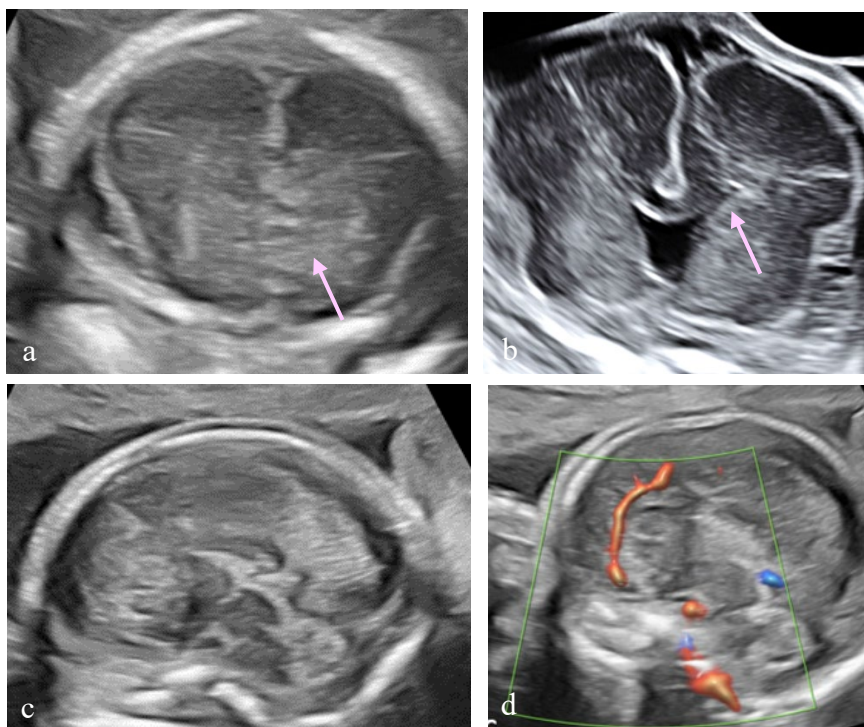


Figura 12. Caratteristiche neurosonografiche dell'oloprosencefalia lobare: a) separazione incompleta dei lobi frontali (a livello frontale la scissura interemisferica è presente solo nella porzione superiore e viene a mancare completamente nella porzione inferiore, freccia); b) assenza del CSP con corni frontali

iposviluppati (freccia); c) in scansione sagittale si osserva una struttura simil-corpo calloso dismorfica e incompleta in particolare nella sua porzione anteriore; d) il color-Doppler mostra un anomalo decorso dislocato anteriormente dell'arteria cerebrale anteriore.

Oltre a quanto descritto, il reperto più rilevante alle scansioni assiali è stato la presenza di un'ampia comunicazione tra i corpi dei ventricoli laterali e di un ponte parenchimale che collega i lobi parietali, facilmente dimostrabile da una scansione assiale leggermente superiore al piano transventricolare standard ¹.

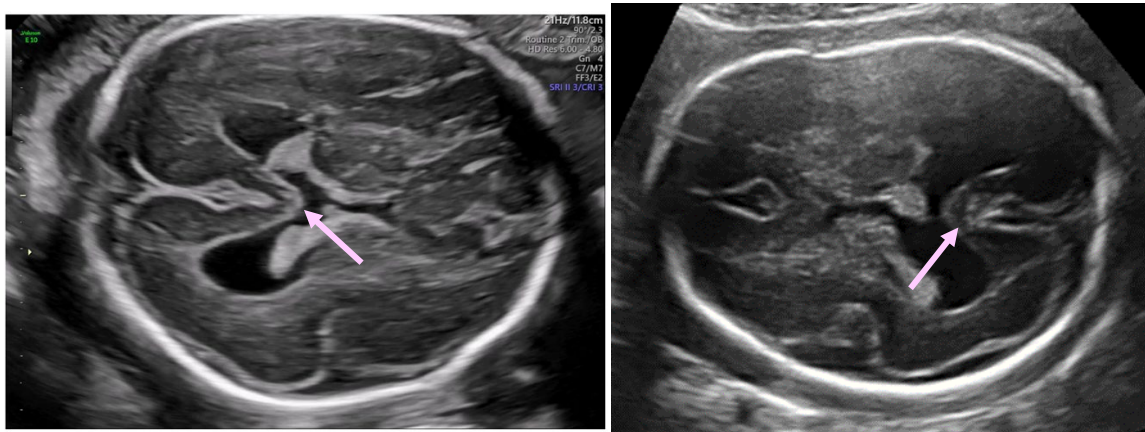


Figura 13. Esempi di HPE lobare nel terzo trimestre di gravidanza. Si apprezza una singola cavità ventricolare con un ponte di parenchima che unisce i due lobi parietali (freccia: la scissura interemisferica non divide completamente i due lobi parietali ma resta del parenchima cerebrale); reperto che si apprezza mediante una scansione assiale lievemente più craniale rispetto alla transventricolare standard.

Per quanto riguarda i reperti extra cerebrali, un feto presentava una labiopalatoschisi, mentre nei restanti casi non sono state riscontrate malformazioni cranio-facciali evidenti, anche se una scansione meticolosa del volto fetale ha rivelato nella maggior parte dei segni caratteristici, seppur sfuggenti: il profilo era discretamente piatto in tre casi ed in due feti è stato possibile visualizzare un singolo incisivo mediano^{45, 46}; a livello mascellare è possibile osservare centralmente un'unica areola dentale, che conferisce un aspetto “a punta” alla mascella stessa.

La risonanza magnetica è stata effettuata in 3 casi e ha sostanzialmente confermato i reperti ecografici descritti.

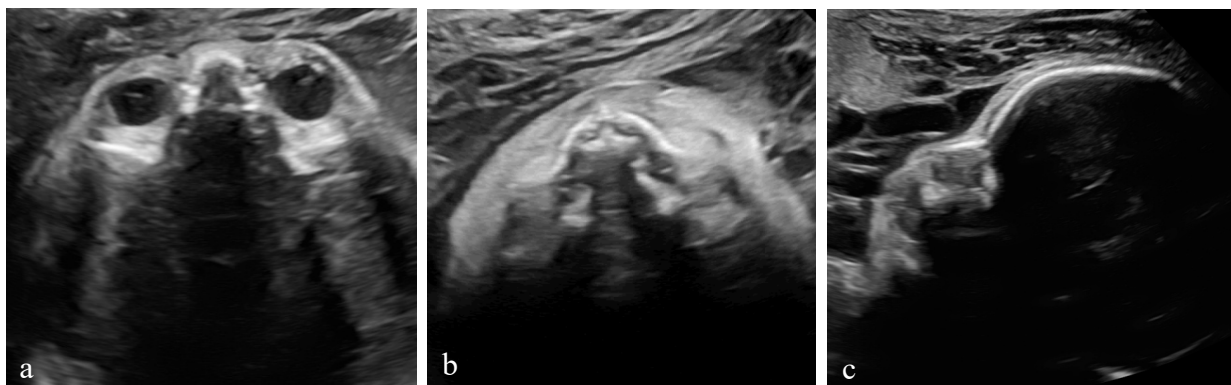


Figura 14. Dismorfismi facciali sfuggenti in un feto con oloprosencefalia lobare: a) ipotelorismo, orbite piccole con piccolo corpo vitreo; b) dente incisivo singolo mediano; c) profilo leggermente appiattito⁴⁷.

Tra queste donne, due hanno optato per una interruzione volontaria di gravidanza ed in questi casi l'esame autoptico ha confermato la diagnosi. Tra i feti non interrotti, uno è stato perso al follow-up decidendo di partorire altrove, uno è deceduto a pochi giorni dalla nascita mentre il terzo ha ora circa 12 mesi, soffre di severo ritardo dello sviluppo neurocomportamentale con crisi epilettiche non responsive ai farmaci, che hanno necessitato di un intervento neurochirurgico per il posizionamento di un apparecchio di stimolazione cerebrale profonda.

Tabella 1. Caratteristiche dei casi di oloprosencefalia alobare.

Caso	Epoca gestazionale all'invio (settimane)	Diagnosi sospettata all'esame di screening	Anomalie facciali	Altre anomalie	Cariotipo
1	12	HPE alobare	Volto non esaminato	Onfalocele	Normale
2	11	HPE alobare	Volto non esaminato	Nessuna rilevata	68XX
3	12	HPE alobare	Profilo piatto	Nessuna rilevata	Non disponibile
4	11	HPE alobare	Labiopalatoschisi	Trasposizione dei grandi vasi	Non disponibile
5	12	HPE alobare	Volto non esaminato	Onfalocele, arteria ombelicale singola, cuore univentricolare, scogliosi	46XY+13der
6	13	HPE alobare	Profilo piatto	Canale atrioventricolare	Trisomia 13
7	11	HPE alobare	Profilo piatto, ipotelorismo	Truncus arteriosus, sindattilia	Normale
8	16	HPE alobare	Profilo piatto, microftalmia, labiopalatoschisi	Difetto del setto interventricolare, disproportion tra le camere cardiache, displasia renale	Trisomia 13
9	14	HPE alobare	Ipotelorismo	Canale atrioventricolare	Trisomia 13
10	13	HPE alobare	Ciclopia e proboscide	Onfalocele, cuore univentricolare	Trisomia 13

HPE, oloprosencefalia

Tabella 2. Caratteristiche dei casi di oloprosencefalia lobare e semilobare.

Caso	Epoca gestazionale all'invio (settimane)	Diagnosi sospettata all'esame di screening	Diagnosi alla neurosonografia	Anomalie facciali	Altre anomalie	Cariotipo	Interruzione di gravidanza
1	22	Ventricolomegalia	HPE semilobare	Ipotelorismo, microftalmia, palatoschisi	Atresia duodenale, ventricolo destro a doppia	Non eseguito	no
2	20	Agenesia del corpo calloso	HPE lobare	Incisivo singolo mediano, profilo piatto, ipotelorismo	Nessuna	46, XX	no
3	19	Assenza del CSP	HPE semilobare	Incisivo singolo mediano all'autopsia	Nessuna	Non eseguito	sì
4	26	Assenza del CSP	HPE lobare	Profilo piatto	Nessuna	46, XY	no
5	21	Assenza del CSP	HPE lobare	Nessuna	Nessuna	46, XY	sì

HPE, oloprosencefalia; CSP, cavo del setto pellucido

Discussione

L'HPE è un continuum di anomalie cerebrali senza linee di demarcazioni nette, ma dal punto di vista della neurosonografia fetale può essere suddivisa in due entità piuttosto diverse. L'HPE alobare è costantemente associata a reperti piuttosto eclatanti e specifici, che sono facilmente identificabili sin dalla fine del primo trimestre di gravidanza. Le altre varietà di HPE sono molto più difficili da identificare e di solito vengono riconosciute solo nel secondo o terzo trimestre di gravidanza. L'oloprosencefalia lobare, una condizione solitamente associata a gravi sequele neurologiche ⁴⁴, è il secondo tipo più comune di HPE riscontrata nella nostra casistica e presenta dei reperti ecografici particolarmente sfuggenti, specie quando il sistema ventricolare non è dilatato e la comunicazione tra i corni frontali dei ventricoli laterali è meno evidente. In questi casi la distinzione tra HPE lobare e la agenesia isolata del cavo del setto pellucido può rivelarsi complessa, anche se ha delle ricadute prognostiche importanti. Infatti, come abbiamo illustrato precedentemente, nella agenesia isolata del CSP la prognosi è generalmente buona e la restante anatomia cerebrale ha un aspetto sostanzialmente normale, in particolare il corpo calloso è presente e con regolare conformazione ed i corni frontali sono ben sviluppati.

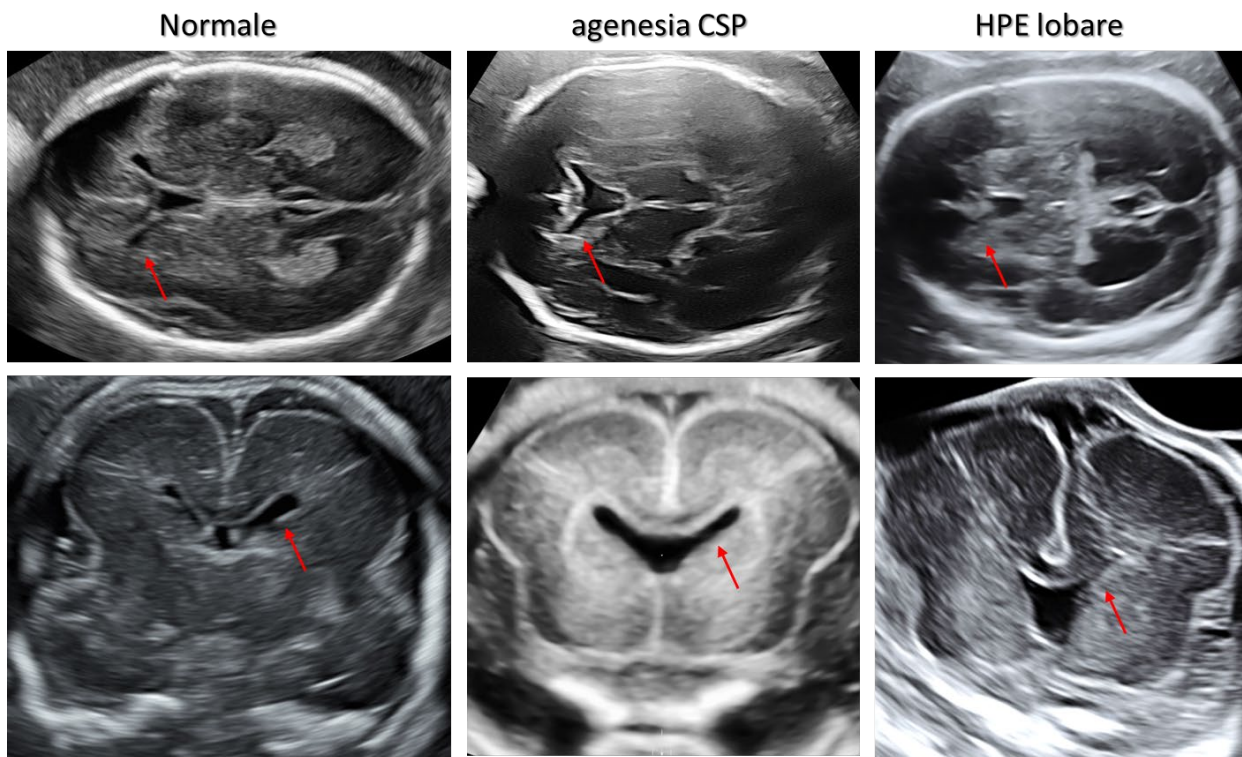


Figura 15. Scansioni assiali e coronali utili alla diagnosi differenziale (le frecce indicano i corni frontali). In condizioni di normalità abbiamo il CSP presente e corni frontali ben sviluppati e separati dalle membrane del setto pellucido. Nella agenesia isolata del CSP i corni frontali sono normalmente sviluppati ma non sono separati dalle membrane del setto pellucido. Nella HPE lobare quello che si vede è una struttura rettangolare che simula il CSP che però non si accompagna a dei corni frontali normali, che sono ipoplasici e dismorfici.

L'opinione generale è che l'indicatore più importante delle varianti lobari di HPE negli esami di screening sia la mancata visualizzazione del CSP o comunque delle membrane del setto pellucido¹. Nella nostra esperienza, tuttavia, una struttura “box-like” molto simile al cavo del setto è presente, ma con caratteristiche che deviano dalla normalità. Come previsto, la maggior parte di questi feti non presentava evidenti malformazioni cranio-facciali³¹. Confermiamo poi che la diagnosi ecografica di un singolo incisivo mediano, reperto tipicamente associato a HPE nell’adulto affetto, è possibile anche in epoca prenatale⁴⁵.

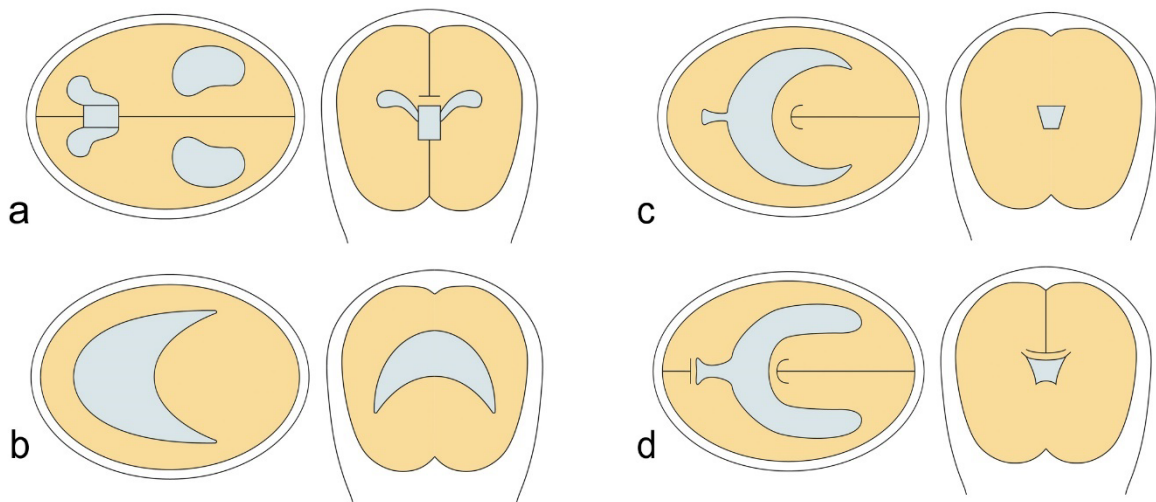


Figura 16. Rappresentazione schematica delle caratteristiche delle varietà di oloprosencefalia nei piani assiale e coronale. Cervello normale (a): ventricoli posteriori ben sviluppati, *cavum septi pellucidum* nettamente separato dai corni frontali. HPE alobare (b): nessuna scissura interemisferica, singolo ventricolo rudimentale, talami fusi, anomalie facciali associate. HPE semilobare (c): nessuna struttura della linea mediana nella parte anteriore del cervello. HPE lobare (d): linea mediana sviluppata in alcuni tratti, ma assenza del setto pellucido e ampia comunicazione tra i corni frontali iposviluppati²⁵.

Conclusioni

L'esperienza della ecografia prenatale nella diagnosi delle varietà minori di HPE è scarsa, in quanto è una anomalia piuttosto rara nella popolazione generale, e nella maggior parte dei casi descritti finora era presente ventricolomegalia come spia di allarme^{20, 39}. La nostra esperienza suggerisce che riconoscere il tipo lobare in particolare è difficile quando i ventricoli sono normali in dimensioni. In effetti, i reperti anomali che possono essere visualizzati nelle scansioni assiali routinariamente utilizzate per lo screening sono sfuggenti e possono essere facilmente non identificati da un ecografista senza competenza specifica in neurosonografia. I nostri risultati sono in linea con l'osservazione che una struttura simile al *cavum septi pellucidum* può essere osservata in alcune malformazioni del prosencefalo^{3, 48}. Al contrario ribadiamo che l'esame neurosonografico

specifico di riferimento ha consentito in tutti i casi una diagnosi accurata, utilizzando i criteri precedentemente descritti^{27, 30, 34, 36-39, 42, 49}. Abbiamo inoltre riscontrato che un semplice piano assiale ottenuto ad un livello lievemente superiore rispetto alla proiezione transventricolare standard¹ consente di identificare reperti molto specifici di oloprosencefalia lobare: fusione centrale dei corpi dei ventricoli laterali e un ponte parenchimale tra i lobi parietali.

Il principale punto di forza del nostro studio è che riportiamo una serie piuttosto ampia di casi di HPE fetale, una malformazione cerebrale rara per cui è difficile disporre di casistiche ad alta numerosità⁵⁰. Ci siamo concentrati sui reperti ecografici che possono essere utili per identificare questa anomalia negli esami di screening. Riconosciamo però due punti deboli. In primo luogo, la maggior parte dei casi di HPE alobare è stata sottoposta ad interruzione di gravidanza mediante curetage, pertanto un esame autoptico con eventuale conferma postnatale della diagnosi non è stato possibile. Tuttavia, i risultati ecografici di questa condizione sono estremamente specifici e ben consolidati nella letteratura internazionale³⁴ ed il pattern delle anomalie associate è tipico³⁷. In secondo luogo, gli altri casi di HPE sono stati categorizzati in modo definitivo come semilobari e lobari mediante risonanza magnetica prenatale o postnatale e/o autopsia. In letteratura si riconosce anche un quarto tipo di HPE, la variante interemisferica media^{51, 52}, che ricorda da vicino il tipo lobare. La differenziazione tra le due entità dipende dalla risonanza magnetica postnatale, dalla valutazione clinica e dai test genetici. È stata segnalata la possibilità di una sua diagnosi prenatale⁵³ ma la differenziazione dal tipo lobare è difficile ed incerta⁵⁴. Non si può pertanto escludere che alcuni dei nostri casi di HPE lobare siano in realtà varianti interemisferiche medie. La differenziazione sarebbe importante perché la variante interemisferica media è associata a sequele neurologiche che tendono ad essere meno gravi rispetto al tipo lobare³¹.

Per concludere, i nostri risultati suggeriscono che l'HPE alobare raramente sfugge ad un esame di screening del primo trimestre eseguito dopo 10 settimane^{1, 55}. Al contrario, riconoscere le varietà minori può essere difficile e costituire una sfida per l'ecografista anche in epoche più avanzate di gravidanza. La cavità ventricolare all'interno dell'area frontale simula la presenza del *cavum septi pellucidi* e condividiamo l'opinione di Cagneaux e Guibaud³ secondo cui negli esami di screening si dovrebbe prestare attenzione non solo al *cavum* in sé ma all'intero complesso anatomico formato dal cavo del setto e dalle corna frontali ai suoi lati.

Obliterazione del cavo del setto pellucido

Introduzione

Come detto in precedenza, tra le anomalie di dimensioni del CSP si annoverano i casi in cui questa struttura appare di piccole dimensioni o quasi obliterata, con un aspetto insolitamente “pieno” ed ecogeno, senza la possibilità di dimostrare all'ecografia la raccolta fluida tra le due membrane del setto. In caso in cui concomiti una regolare restante anatomia cerebrale (corpo calloso, corni frontali e scissure cerebrali regolarmente sviluppati per l'epoca di gravidanza), questa caratteristica è stata spesso considerata una variante della norma, anche se il suo significato ed il suo management è tuttora piuttosto incerto. Molti studi si sono concentrati sulla impossibilità di

visualizzazione del CSP^{20, 22, 38} nel corso degli esami di screening ecografici, ma solo pochi studi, principalmente case reports con una popolazione molto limitata^{20, 56, 57}, hanno descritto l'entità del CSP oblitterato, che al momento non è annoverata tra le varie anomalie dalle principali linee guida internazionali^{1, 2, 33}.

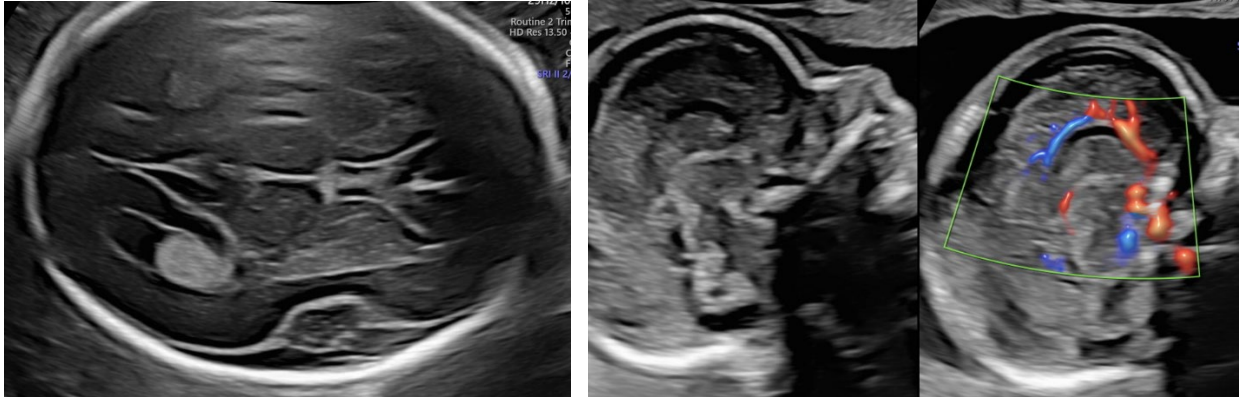


Figura 17. Scansione assiale e sagittale mediana di un feto con CSP oblitterato a 21 settimane. Si noti l'aspetto ecogeno, "pieno" del CSP in presenza però di regolare solcazione cerebrale, la scissura silviana ed i corni frontali sono ben sviluppati, il corpo calloso è presente, visualizzato anche con l'ausilio del Power Doppler.

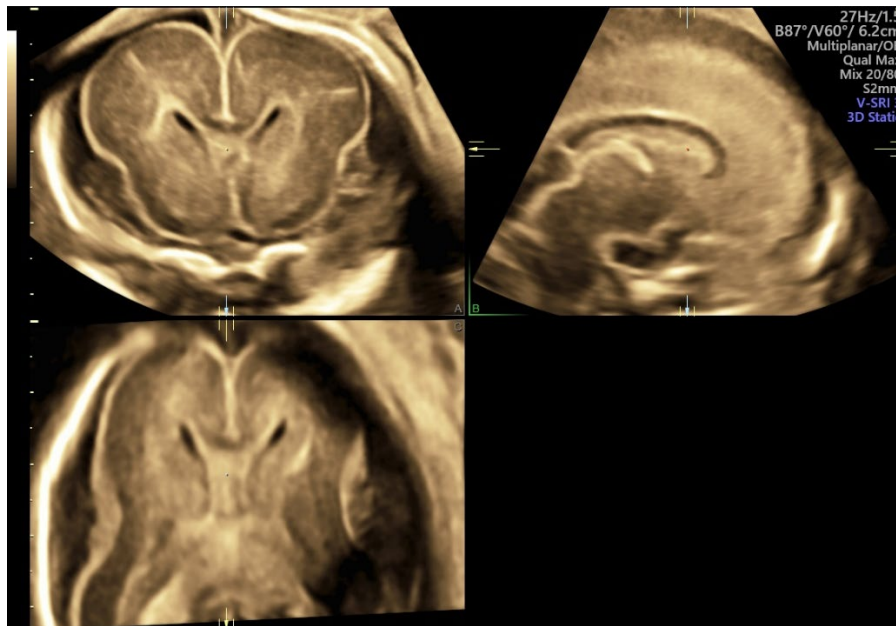


Figura 18. Ricostruzione tridimensionale nei 3 piani di scansione del complesso anteriore di un feto a 21 settimane con CSP oblitterato.

Essendo una entità particolarmente misconosciuta, risulta tuttora dibattuta la sua prognosi ed allo stesso modo la sua gestione. Spesso alla paziente viene proposta l'esecuzione di Risonanza Magnetica (MRI) fetale specie per la valutazione di eventuali anomalie cerebrali associate. Un report basato su 23 feti²⁰ inviati per il riscontro di CSP oblitterato all'ecografia di screening, ha

riportato che in effetti in 17/23 tale reperto era confermato come isolato alla neurosonografia di riferimento, mentre in 6/23 risultava associato ad ulteriori malformazioni cerebrali come anomalie del corpo calloso o ventricolomegalia. La risonanza magnetica era disponibile solo in 7/23 casi ed il follow up neonatale in 16. Tra questi solo un bambino presentava un lieve ritardo dello sviluppo (6%) e in nessuno sono state riscontrate ulteriori anomalie cerebrali non evidenziate in epoca prenatale. Sulla base di tali reperti, gli autori concludono che l'obliterazione del CSP, quando apparentemente isolata sulla base di una neurosonografia dettagliata, rappresenta probabilmente una variante della norma. Tuttavia, tali conclusioni sono basate su di un numero di casi piuttosto ridotto. Un ulteriore limite di tale studio è che la valutazione ecografica e in risonanza è stata eseguita all'inizio del terzo trimestre di gestazione, epoca in cui è più probabile identificare la presenza di anomalie corticali, anche se in molti paesi, tra cui l'Italia, non è più possibile procedere ad una eventuale interruzione terapeutica di gravidanza qualora la Paziente lo desideri in caso di riscontri patologici.

È in corso a questo proposito uno studio multicentrico, i cui risultati preliminari sono stati presentati al 32° congresso ISUOG ed a cui partecipa anche il nostro centro⁵⁸. Sono stati arruolati 39 donne con feto con obliterazione apparentemente isolata del CSP nel secondo trimestre. All'ecografia di riferimento, in 5/39 (13%) si sono riscontrate anomalie cerebrali aggiuntive (es. anomalie del corpo calloso, lipoma cerebrale, microcefalia); tra i 34 (87%) casi in cui anche la neurosonografia non aveva evidenziato anomalie aggiuntive, la risonanza ha avuto un valore diagnostico aggiuntivo riscontrando in due casi (2/34, 6%) anomalie della solcazione corticale (polimicrogiria e microencefalia). In ben il 62% (20/32) dei feti con obliterazione isolata è comparsa una quota variabile di fluido nel corso del terzo trimestre.

Materiali e metodi

Abbiamo quindi analizzato l'esperienza del nostro centro dal 2014 ad oggi in caso di riscontro all'ecografia del secondo trimestre di screening di CSP di piccole dimensioni o obliterazione. Abbiamo analizzato l'eventuale presenza di anomalie associate cerebrali o extra cerebrali alla neurosonografia di riferimento e, se disponibile, alla risonanza magnetica, valutando l'eventuale valore diagnostico aggiuntivo della risonanza nella diagnosi di anomalie associate. Abbiamo riportato se nel corso della gravidanza sia comparso del fluido all'interno del CSP, rendendo questo reperto transitorio. Abbiamo poi rivalutato in epoca post-natale questi bambini, proponendo ai genitori l'esecuzione di una visita specialistica presso la U.O. di Neuropsichiatria Infantile del Policlinico di S. Orsola IRCCS diretta dal Prof. D. Cordelli. Nel corso di tale visita al bambino verranno somministrati i test psico-attitudinali abitualmente adoperati, secondo normale pratica clinica, nella valutazione del neurosviluppo, in accordo con l'età del bambino stesso. Sono state impiegate le scale di sviluppo (tipo Bayley e Griffith, WIPPSI e WISC-IV a seconda dell'età) e scale del funzionamento adattivo (Vineland). Per la valutazione dell'autismo si utilizzeranno scale e osservazioni strutturate (ADOS, CARS).

Il protocollo di studio è conforme alle linee guida etiche della "World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects"

adottata dalla 18° Assemblea Generale WMA, Helsinki, Finlandia, Giugno 1964 e aggiornata nel Corso della 59° WMA Assemblea Generale, Seoul, Corea del Sud, Ottobre 2008. Lo studio è stato poi approvato dal Comitato Etico Locale dell'Ospedale S. Orsola Malpighi (990.2021.Oss.AOUBo) ed un consenso informato è stato ottenuto da ogni donna candidata allo studio.

Risultati: la nostra esperienza

Durante il periodo di studio, sono stati identificati 16 casi inviati presso il nostro centro per CSP ad aspetto oblitterato o di dimensioni inferiori a quanto atteso. Le caratteristiche delle Pazienti sono riportate in tabella 3.

Tabella 3. Caratteristiche demografiche materne della popolazione arruolata.

	Media ± SD (min to max) o N (%)
Età materna (anni)	33 ± 5 (24 to 41)
BMI (kg/m ²)	25 ± 4 (21 to 34)
Epoca gestazionale alla neurosonografia di riferimento (settimane)	22 ± 3 (20 to 30)
Indicazione per neurosonografia	<ul style="list-style-type: none"> - 6/16 (37.5%) CSP ipoplasico - 3/16 (18.7%) CSP non visualizzabile - 6/16 (37.5%) CSP ecogeno / oblitterato - 1/16 (6.3%) biometria ossa lunghe < 5° pc
Anomalie associate a neurosonografia	<ul style="list-style-type: none"> - 1/16 (6.3%) anomalia corpo calloso e cisti interemisferiche - 15/16 (93.7%) CSP oblitterato isolato (tra cui 1 sospetto lipoma non confermato)
Cariotipo nei casi apparentemente isolati a neurosonografia	<ul style="list-style-type: none"> - 5/15 (33.3%) eseguito cariotipo, in tutti i casi nella norma - 4/15 (26.7%) NIPT a basso rischio - 6/15 (40%) non eseguito screening I trimestre

BMI, Body Mass Index; NIPT, Non Invasive Prenatal Test

L'epoca gestazionale media della neurosonografia di riferimento è stata di 22 ± 3 (range 20 to 30) settimane. Tra queste 6/16 (37.5%) sono state inviate per un CSP di dimensioni inferiori a quanto atteso, 3/16 (18.7%) per CSP apparentemente non visualizzabile, 6/16 per CSP ad aspetto ecogeno ed una (6.3%) per il riscontro di biometria delle ossa lunghe fetale inferiori al 5° percentile, con poi successivo riscontro di CSP oblitterato. La neurosonografia ha confermato l'aspetto del CSP oblitterato / piccolo in dimensioni in tutti i casi in cui il motivo del riferimento era questo, nei 3 casi in cui all'ecografia di screening non si era visualizzato la neurosonografia in realtà ha

identificato il CSP seppur con aspetto obliterato. La neurosonografia in 2/16 (12.6%) casi ha identificato o sospettato alcuni reperti cerebrali aggiuntivi, ma solo uno di questi confermato poi in risonanza magnetica. In un caso è stata sospettata la presenza di un lipoma intracranico a livello del CSP a conferirgli l'aspetto ecogeno; tale sospetto è stato smentito dalla risonanza magnetica che non ha rilevato invece tale anomalia, ma semplicemente segnalato l'obliterazione precoce del CSP. In un altro caso, invece, l'aspetto obliterato del CSP si è rivelato associato alla presenza di due cisti interemisferiche e ad un corpo calloso disgenetico, con morfologia irregolare ed ipoplasico. Tra i 15 casi in cui invece l'obliterazione del CSP è apparsa senza ulteriori anomalie alla ecografia, la RM è stata eseguita in 5/15 casi (33.3%) ad un'epoca gestazionale media di 22 ± 1 settimane (range 21 to 23) ed ha confermato la obliterazione precoce del CSP, smentendo in un caso il sospetto di lipoma intracranico. In un caso la RM ha riscontrato la presenza di un CSP con del fluido interno, nonostante l'aspetto ecogeno all'ecografia. Nella nostra esperienza, tale reperto è stato transitorio in 3/15 casi (20%), con la comparsa di liquido tra le membrane del setto pellucido in epoche successive di gestazione.

È stato sinora eseguito il follow up postnatale in 7 dei 15 (46.7%) bambini con riscontro prenatale di CSP obliterato apparentemente isolato. In due casi la gravidanza si è complicata con restrizione della crescita fetale ed in un caso con l'insorgenza di diabete gestazionale. Le caratteristiche neonatali sono riportate in tabella 4.

Tabella 4. Caratteristiche demografiche del bambino alla visita.

	Media \pm SD (min to max) o N (%)
Età (mesi)	46 \pm 19 (21 to 75)
Sesso	- 3/7 (43%) maschile - 4/7 (57%) femminile
Modalità del parto	- 3/7 (43%) taglio cesareo - 4/7 (57%) parto vaginale
Epoca gestazionale al parto (settimane)	39 \pm 1 (38 to 41)
Peso alla nascita (grammi)	3289 \pm 639 (2375 to 4080)

In 5/7 (71%) bambini dopo la nascita è stata eseguita una ecografia cerebrale (da 2 a 20 giorni dopo la nascita) che non ha mai mostrato reperti anomali. Tutte le visite di follow up eseguite nel contesto dello studio hanno dimostrato uno sviluppo mentale, motorio, di linguaggio, cognitivo, socio-emozionale e di adattamento nella norma per l'età del bambino alla visita.

Conclusioni

Nella nostra esperienza, la neurosonografia in mani esperte è in grado di definire con precisione la presenza di eventuali anomalie fetali cerebrali associate. La risonanza magnetica nella nostra, seppur limitata popolazione, non ha rilevato anomalie cerebrali aggiuntive, mentre in un caso è

stata utile per smentire il sospetto di lipoma intracranico. Nei casi apparentemente isolati, in circa il 20% dei casi tale reperto è stato transitorio nel corso della gravidanza. Non inoltre sono state riportate anomalie del cariotipo in associazione con il riscontro di CSP obliterato apparentemente isolato.

Il follow up post-natale non ha rilevato in nessuno dei bambini esaminati delle anomalie dello sviluppo cognitivo, confermando quanto ipotizzato da altri Autori circa la benignità di tale condizione quando isolata²⁰. Un punto di forza di questo studio è la solidità del follow up postnatale, eseguito da personale esperto e non affidato a questionari di autovalutazione nelle mani dei genitori, aspetto che limiterebbe moltissimo la forza delle conclusioni e che costituisce un bias importante in molti studi di follow up pediatrico. Ovviamente sono dati parziali, in quanto l'arruolamento non è stato ancora completato, per cui prima di trarre conclusioni definitive occorre attendere il termine delle visite post-natali ed eventualmente coinvolgere anche altri centri per poter ampliare la nostra casistica e dare maggior forza alle nostre affermazioni.

Bibliografia

1. Maligner G, Paladini D, Haratz KK, Monteagudo A, Pilu GL, Timor-Tritsch IE. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 1: performance of screening examination and indications for targeted neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(3):476-84.
2. Paladini D, Maligner G, Birnbaum R, Monteagudo A, Pilu G, Salomon LJ, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 2: performance of targeted neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(4):661-71.
3. Cagneaux M, Guibaud L. From cavum septi pellucidi to anterior complex: how to improve detection of midline cerebral abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):485-6.
4. Callen PW, Callen AL, Glenn OA, Toi A. Columns of the fornix, not to be mistaken for the cavum septi pellucidi on prenatal sonography. *J Ultrasound Med.* 2008;27(1):25-31.
5. Falco P, Gabrielli S, Visentin A, Perolo A, Pilu G, Bovicelli L. Transabdominal sonography of the cavum septum pellucidum in normal fetuses in the second and third trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(6):549-53.
6. Jou HJ, Shyu MK, Wu SC, Chen SM, Su CH, Hsieh FJ. Ultrasound measurement of the fetal cavum septi pellucidi. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(6):419-21.
7. Chaoui R, Heling KS, Zhao Y, Sinkovskaya E, Abuhamad A, Karl K. Dilated cavum septi pellucidi in fetuses with microdeletion 22q11. *Prenat Diagn.* 2016;36(10):911-5.
8. Karl K, Esser T, Heling KS, Chaoui R. Cavum septi pellucidi (CSP) ratio: a marker for partial agenesis of the fetal corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):336-41.
9. Carletti A, Colleoni GG, Perolo A, Simonazzi G, Ghi T, Rizzo N, et al. Prenatal diagnosis of cerebral lesions acquired in utero and with a late appearance. *Prenat Diagn.* 2009;29(4):389-95.
10. Ghi T, Simonazzi G, Perolo A, Savelli L, Sandri F, Bernardi B, et al. Outcome of antenatally diagnosed intracranial hemorrhage: case series and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(2):121-30.
11. Sileo FG, Zöllner J, D'Antonio F, Islam S, Papageorghiou AT, Khalil A. Perinatal and long-term outcome of fetal intracranial hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(5):585-95.
12. Dunbar MJ, Woodward K, Leijser LM, Kirton A. Antenatal diagnosis of fetal intraventricular hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(2):144-55.
13. Yeaton-Massey A, Monteagudo A. Intracranial Cysts. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(6):B42-b6.

14. Shah N. Prenatal Diagnosis of Choroid Plexus Cyst: What Next? *J Obstet Gynaecol India*. 2018;68(5):366-8.
15. Brusilov M, Malinger G, Erlik U, Haratz KK. Ganglionic eminence cavitations - these are not choroid plexus cysts! *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(3):483-4.
16. Youssef A, Ghi T, Pilu G. How to image the fetal corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(6):718-20.
17. Rotmensch S, Monteagudo A. Agenesis of the Corpus Callosum. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(6):B17-b22.
18. Role of prenatal magnetic resonance imaging in fetuses with isolated anomalies of corpus callosum: multinational study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(1):26-33.
19. D'Antonio F, Pagani G, Familiari A, Khalil A, Sagies TL, Malinger G, et al. Outcomes Associated With Isolated Agenesis of the Corpus Callosum: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;138(3).
20. Malinger G, Lev D, Oren M, Lerman-Sagie T. Non-visualization of the cavum septi pellucidi is not synonymous with agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(2):165-70.
21. Lee W, Comstock CH, Kazmierczak C, Wilson J, Gonçalves LF, Mody S, et al. Prenatal diagnostic challenges and pitfalls for schizencephaly. *J Ultrasound Med*. 2009;28(10):1379-84.
22. Ward A, Monteagudo A. Absent Cavum Septi Pellucidi. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(6):B23-b6.
23. Leparard C, Coutant R, BouSSION F, Loisel D, Delorme B, Biquard F, et al. Prenatal diagnosis of absence of the septum pellucidum associated with septo-optic dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(1):73-5.
24. Damaj L, Bruneau B, Ferry M, Moutard ML, Garel C, Odent S, et al. Pediatric outcome of children with the prenatal diagnosis of isolated septal agenesis. *Prenat Diagn*. 2010;30(12-13):1143-50.
25. Montaguti E, Cariello L, Brunelli E, Youssef A, Livi A, Salsi G, et al. Sonography of fetal holoprosencephaly: a guide to recognize the lesser varieties. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022:1-7.
26. Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:8.
27. Winter TC, Kennedy AM, Woodward PJ. Holoprosencephaly: a survey of the entity, with embryology and fetal imaging. *Radiographics*. 2015;35(1):275-90.

28. Volpe P, Campobasso G, De Robertis V, Rembouskos G. Disorders of prosencephalic development. *Prenat Diagn.* 2009;29(4):340-54.
29. Bendavid C, Rochard L, Dubourg C, Seguin J, Gicquel I, Pasquier L, et al. Array-CGH analysis indicates a high prevalence of genomic rearrangements in holoprosencephaly: an updated map of candidate loci. *Hum Mutat.* 2009;30(8):1175-82.
30. Solomon BD, Rosenbaum KN, Meck JM, Muenke M. Holoprosencephaly due to numeric chromosome abnormalities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010;154c(1):146-8.
31. Weiss K, Kruszka P, Guillen Sacoto MJ, Addissie YA, Hadley DW, Hadsall CK, et al. In-depth investigations of adolescents and adults with holoprosencephaly identify unique characteristics. *Genet Med.* 2018;20(1):14-23.
32. Kousa YA, du Plessis AJ, Vezina G. Prenatal diagnosis of holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178(2):206-13.
33. Monteagudo A, Kuller JA, Craigo S, Fox NS, Norton ME, Rotmensch S, et al. SMFM Fetal Anomalies Consult Series #3: Intracranial Anomalies. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(6):B2-b46.
34. Sepulveda W, Wong AE. First trimester screening for holoprosencephaly with choroid plexus morphology ('butterfly' sign) and biparietal diameter. *Prenat Diagn.* 2013;33(13):1233-7.
35. Pilu G, Ambrosetto P, Sandri F, Tani G, Perolo A, Grisolia G, et al. Intraventricular fused fornices: a specific sign of fetal lobar holoprosencephaly. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4(1):65-7.
36. Bernard JP, Drummond CL, Zaarour P, Molho M, Ville Y. A new clue to the prenatal diagnosis of lobar holoprosencephaly: the abnormal pathway of the anterior cerebral artery crawling under the skull. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(6):605-7.
37. Blaas HG, Eriksson AG, Salvesen KA, Isaksen CV, Christensen B, Møllerløkken G, et al. Brains and faces in holoprosencephaly: pre- and postnatal description of 30 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(1):24-38.
38. Malinger G, Lev D, Kidron D, Heredia F, Hershkovitz R, Lerman-Sagie T. Differential diagnosis in fetuses with absent septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(1):42-9.
39. Pilu G, Sandri F, Perolo A, Giangaspero F, Cocchi G, Salvioli GP, et al. Prenatal diagnosis of lobar holoprosencephaly. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992;2(2):88-94.
40. AIUM-ACR-ACOG-SMFM-SRU Practice Parameter for the Performance of Standard Diagnostic Obstetric Ultrasound Examinations. *J Ultrasound Med.* 2018;37(11):E13-E24.
41. Public Health England. NHS Fetal Anomaly Screening Programme Handbook - Valid from August 2018 to August 2018 [Available from:

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/749742/NHS_fetal_anomaly_screening_programme_handbook_FINAL1.2_18.10.18.pdf

42. Montaguti E, Brunelli E, Pilu G. A case of lobar holoprosencephaly: brain and facial typical features. *Am J Obstet Gynecol*. 2021.
43. Griffiths PD, Jarvis D. In Utero MR Imaging of Fetal Holoprosencephaly: A Structured Approach to Diagnosis and Classification. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(3):536-43.
44. Rubinstein D, Cajade-Law AG, Youngman V, Hise JM, Baganz M. The development of the corpus callosum in semilobar and lobar holoprosencephaly. *Pediatr Radiol*. 1996;26(12):839-44.
45. Fuchs F, Chadelle M, Captier G, Prodhomme O, Faure JM. Solitary Median Maxillary Central Incisor due to Nasal Pyriform Aperture Stenosis in Fetus: The First Prenatal Ultrasound Case Report. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2020;13(3):295-8.
46. Hall RK. Solitary median maxillary central incisor (SMMCI) syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:12.
47. Montaguti E, Brunelli E, Pilu G. A case of lobar holoprosencephaly: brain and facial typical features. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(4):446-7.
48. Pilu G, Tani G, Carletti A, Malaigia S, Ghi T, Rizzo N. Difficult early sonographic diagnosis of absence of the fetal septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(1):70-2.
49. Pilu G, Romero R, Rizzo N, Jeanty P, Bovicelli L, Hobbins JC. Criteria for the prenatal diagnosis of holoprosencephaly. *Am J Perinatol*. 1987;4(1):41-9.
50. Syngelaki A, Guerra L, Ceccacci I, Efeturk T, Nicolaides KH. Impact of holoprosencephaly, exomphalos, megacystis and increased nuchal translucency on first-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(1):45-8.
51. Barkovich AJ, Quint DJ. Middle interhemispheric fusion: an unusual variant of holoprosencephaly. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14(2):431-40.
52. Lewis AJ, Simon EM, Barkovich AJ, Clegg NJ, Delgado MR, Levey E, et al. Middle interhemispheric variant of holoprosencephaly: a distinct cliniconeuroradiologic subtype. *Neurology*. 2002;59(12):1860-5.
53. Tavano I, De Keersmaecker B, Aertsen M, De Catte L. Prenatal diagnosis of middle interhemispheric variant of holoprosencephaly: review of literature and prenatal case series. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021:1-9.

54. Picone O, Hirt R, Suarez B, Coulomb A, Tachdjian G, Frydman R, et al. Prenatal diagnosis of a possible new middle interhemispheric variant of holoprosencephaly using sonographic and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(2):229-31.
55. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(1):102-13.
56. Pugash D, Langlois S, Power P, Demos M. Absent cavum with intact septum pellucidum and corpus callosum may indicate midline brain abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(3):343-4.
57. Stanislavsky A, Goergen S. Echogenic cavum septi pellucidi is associated with mild callosal dysgenesis on postnatal MRI. *Australas J Ultrasound Med.* 2019;22(3):214-6.
58. Fantasia I, Bracalente G, Ciardo C, Filippi E, Murru F, Quintero OM, et al. EP09.04: Obliterated cavum septi pellucidi: clinical significance and role of fetal magnetic resonance. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2022;60(S1):121-.