

Alma Mater Studiorum-Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

SCIENZE MEDICHE GENERALI E DEI SERVIZI

Ciclo XXVIII

Settore Concorsuale di afferenza: 06/H1

Settore Scientifico disciplinare: MED/40

TITOLO DELLA TESI

VARIABILITA' DELLE STRUTTURE COMMESSURALI
NELL'AGENESIA ISOLATA DEL CORPO CALLOSO IN UN'AMPIA
CASISTICA DI RISONANZA MAGNETICA FETALE

Presentata da: Dott.ssa Michela Nanni

Coordinatore Dottorato

Relatore

Prof. Nicola Rizzo

Prof. Nicola Rizzo

Anno di discussione: 2016

INDICE

INTRODUZIONE	Pag	4
LE FORMAZIONI COMMISSURALI INTEREMISFERICHE: ANATOMIA	Pag	4
-IL CORPO CALLOSO	Pag	4
-IL SETTO PELLUCIDO	Pag	7
-IL FORNICE	Pag	8
-LA COMMISSURA ANTERIORE	Pag	11
-LA COMMISSURA ABENULARE	Pag	11
-LA COMMISSURA POSTERIORE		
LE FORMAZIONI COMMISSURALI INTEREMISFERICHE: EMBRIOLOGIA	Pag	12
IL CORPO CALLOSO: FISILOGIA	Pag	15
AGENESIA DEL CORPO CALLOSO	Pag	17
-PREVALENZA	Pag	17
-PATOGENESI	Pag	18

-QUADRO ECOGRAFICO PATOLOGICO	Pag	19
-DIAGNOSI DIFFERENZIALE	Pag	22
-PROGNOSI	Pag	23
SCOPO DELLO STUDIO	Pag	26
MATERIALI E METODI	Pag	26
RISULTATI	Pag	28
DISCUSSIONE	Pag	34
CONCLUSIONI	Pag	38
BIBLIOGRAFIA	Pag	39
RINGRAZIAMENTI	Pag	43

VARIABILITA' DELLE STRUTTURE COMMESSURALI NELL'AGENESIA ISOLATA DEL CORPO CALLOSO IN UN'AMPIA CASISTICA DI RISONANZA MAGNETICA FETALE

INTRODUZIONE

LE FORMAZIONI COMMISSURALI INTEREMISFERICHE: ANATOMIA

Si definiscono formazioni commissurali interemisferiche quei sistemi di fibre nervose, appartenenti alla sostanza bianca telencefalica, che servono a collegare formazioni corticali omologhe (cioè con una simile struttura e con funzioni diverse) dei due emisferi telencefalici.

Appartengono a questo tipo di formazioni il corpo calloso, il setto pellucido, il fornice e la commessura anteriore, tutti impari e mediani. Possono inoltre essere incluse in questo elenco, sebbene non appartenenti alla sostanza bianca del telencefalo, la commessura abenulare e la commessura posteriore, di pertinenza epitalamica.

IL CORPO CALLOSO

Il corpo calloso è una voluminosa lamina quadrilatera a decorso sagittale costituito da fibre mielinizzate tese trasversalmente tra i due emisferi, incurvata all'estremità anteriore e posteriore, localizzata alla base della scissura interemisferica. Procedendo in direzione anteroposteriore, nel corpo calloso si individuano le seguenti porzioni:

- il *rostro*, uncinato attorno alla commessura anteriore

- il *ginocchio* (o genu), che curva dolcemente seguendo il limite inferiore del lobo frontale
- il *tronco*, che costituisce la maggior parte della porzione visibile del corpo calloso
- lo *splenio*, un rigonfiamento molto spesso, appoggiato sulla lamina quadrigemina, che segna il limite posteriore del corpo calloso.

La superficie superiore o dorsale del corpo calloso è convessa e giunge quasi a toccare il limite inferiore della grande falce cerebrale (un sepimento di dura madre posto a separare i due emisferi telencefalici); essa è ricoperta di un sottile strato di sostanza grigia denominato *induseum griseum*, che costituisce parte dell'ippocampo dorsale ed è separata dalla circonvoluzione callosa del lobo limbico per mezzo di un solco percorso dall'arteria pericallosa, ramo dell'arteria cerebrale anteriore. Da un punto di vista descrittivo, la superficie dorsale del corpo calloso (Figura 1) è percorsa da un rilievo mediano denominato *rafe*, delimitato lateralmente da due *strie longitudinali mediali*; i limiti laterali della faccia superiore sono a loro volta costituiti da due *strie longitudinali laterali*.

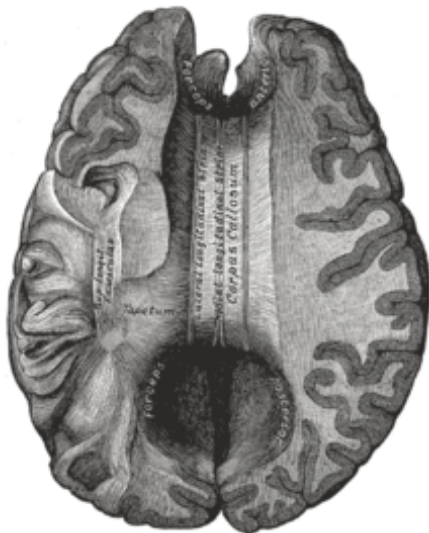


Figura 1: superficie dorsale del corpo calloso, visibile in una sezione trasversale dell'encefalo.

La superficie ventrale o inferiore del corpo calloso è invece concava: su di essa si inserisce il setto pellucido, mentre posteriormente entra in contatto con le gambe del fornice (Figura 2).

Il corpo calloso è composto, oltre che dalla porzione visibile descritta finora, anche da una porzione nascosta, la cosiddetta radiazione callosa. Questa è costituita da tutte le fibre originate dalle varie porzioni della corteccia telencefalica, che si dirigono verso la porzione visibile per incrociarsi e passare nell'emisfero controlaterale. Queste fibre prendono un caratteristico decorso ricurvo all'estremità anteriore e posteriore del corpo calloso, dando luogo a due formazioni ad arco che prendono il nome, rispettivamente, di forceps minor (anteriormente) e forceps maior (posteriormente).

Le fibre che costituiscono il tronco del corpo calloso possono essere divise in quattro gruppi, e cioè:

- fibre superiori esterne: originano dalle porzioni posteriori dei lobi frontale ed temporale e dall'intero lobo parietale
- fibre superiori interne: originano da formazioni della faccia mediale dei lobi frontale (circonvoluzione frontale interna, lobulo paracentrale, circonvoluzione precentrale), parietale (circonvoluzione parietale superiore, circonvoluzione postcentrale) e limbico (giro del cingolo)
- fibre medie: originano dai lobi frontale (circonvoluzione frontale media, porzione mediana della circonvoluzione precentrale) e parietale (circonvoluzione parietale inferiore, porzione mediana della circonvoluzione postcentrale)
- fibre inferiori: originano dal lobo dell'insula (opercolo silviano) e in parte dal lobo temporale.

Le fibre del ginocchio originano dalle porzioni anteriori ed orbitarie dei due lobi frontali.

Le fibre che passano per lo splenio, infine, originano da formazioni temporali (circonvoluzione temporale media), limbiche (giro del cingolo) e, soprattutto, parietali ed occipitali.

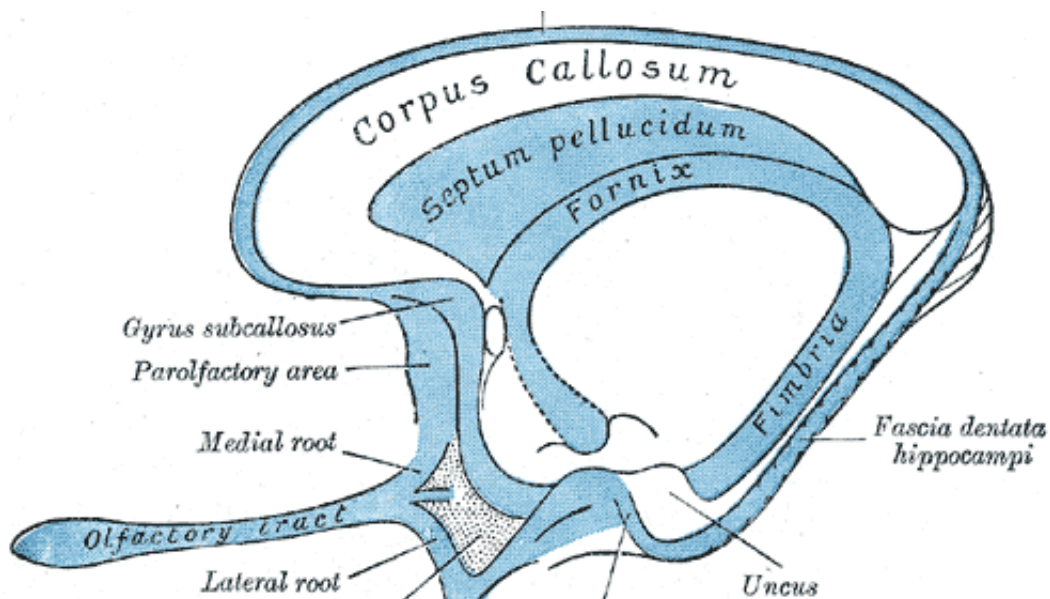


Figura 2. rapporti reciproci fra corpo calloso, fornice e setto pellucido.

IL SETTO PELLUCIDO

Il setto pellucido è un sottile sepimento trasparente di sostanza bianca, che si inserisce anteriormente tra il corpo calloso ed il fornice nel punto in cui queste due formazioni divergono l'una dall'altra e che ad esse è funzionalmente connesso.

Il setto pellucido può essere descritto considerando le sue due facce, i tre

margini ed i tre angoli:

- le due facce sono strettamente adese l'una all'altra, tranne in alcuni casi dove viene a formarsi tra di esse una piccola cavità; esse costituiscono la parete mediale dei corni anteriori dei due ventricoli laterali
- i tre margini possono essere distinti in superiore, inferiore ed anteriore:
 - il margine superiore aderisce per tutta la sua lunghezza alla superficie ventrale del corpo calloso, il margine inferiore si fissa alla faccia dorsale delle colonne del fornice, il margine anteriore si va a fissare al ginocchio del corpo calloso e ne segue la forma fino al rostro
- i tre angoli vengono distinti in posteriore, inferiore ed anteriore:
 - l'angolo posteriore si incunea tra il fornice ed il corpo calloso, fino al punto di massima aderenza di queste due formazioni, l'angolo inferiore giunge a toccare il rostro del corpo calloso, l'angolo anteriore continua nella commessura anteriore.

La struttura del corpo calloso comprende diversi elementi nervosi, cioè neuroni, cellule gliali e fibre nervose: queste ultime sono collegate alle vie olfattive e, in particolare, alla stria midollare che conduce poi alla commessura abenulare.

IL FORNICE

Il fornice è una lamina bianca impari e mediana, a direzione sagittale, situata al di sotto del corpo calloso, alla cui faccia ventrale esso aderisce nella sua porzione posteriore. Anteriormente, nel punto in cui il fornice maggiormente si distanzia dal corpo calloso, si viene a formare uno spazio nel quale si dispone il setto pellucido. La faccia inferiore del fornice costituisce il tetto del terzo ventricolo.

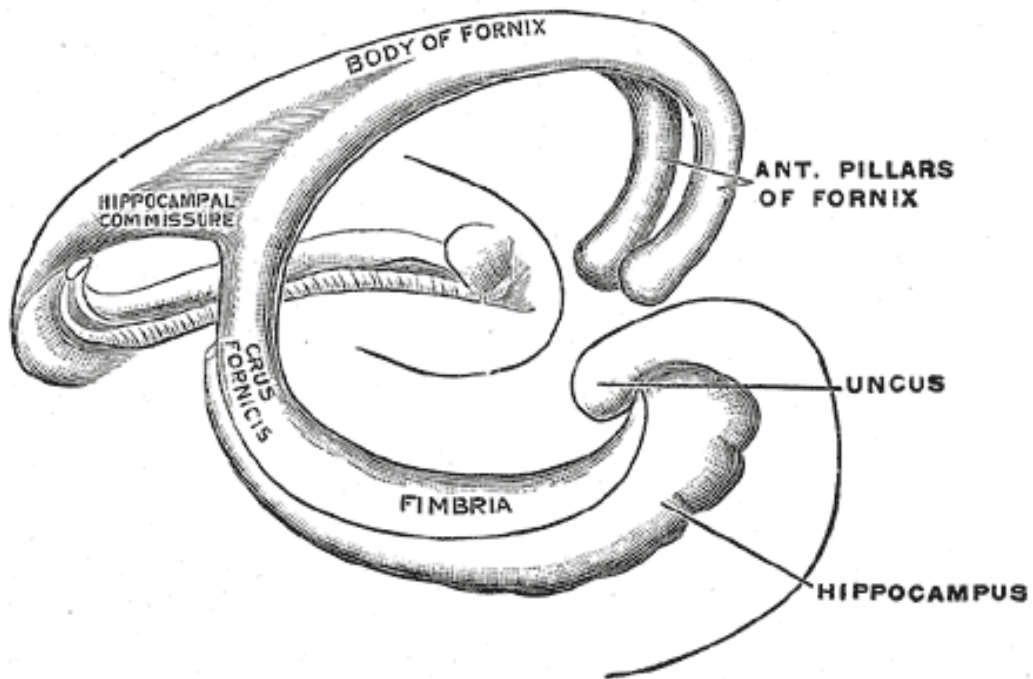


Figura 3: struttura del fornice.

Il fornice è formato da un corpo centrale, che segue la direzione del tronco del corpo calloso, dal quale si distaccano quattro fasci (o pilastri) pari e simmetrici di sostanza bianca:

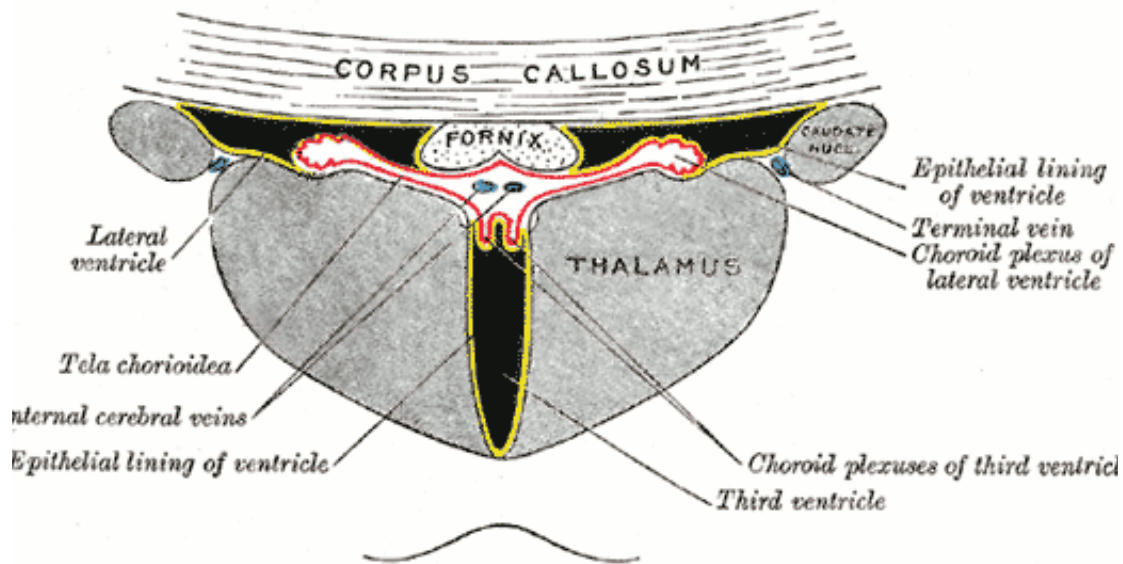


Figura 4: rapporti tra il fornice ed il corpo calloso in una sezione frontale dell'encefalo.

I due pilastri anteriori prendono il nome di colonne del fornice: esse si dirigono in basso

e in avanti con decorso ricurvo, durante il quale contornano l'estremità anteriore di ciascun talamo e delimitano con esso i due forami interventricolari (di Monro), che mettono bilateralmente in comunicazione i ventricoli laterali con il terzo ventricolo; terminano infine il loro decorso in corrispondenza dei corpi mammillari

I due pilastri posteriori prendono il nome di gambe del fornice: essi si portano in dietro e finiscono ben presto per divergere ampiamente, incurvandosi a formare la fimbria e terminando poi nell'uncus dell'ippocampo. Le due gambe del fornice risultano inoltre unite da un contingente di fibre trasversali, che costituisce lo psalterium o commessura interammonica, una formazione commessurale tra i due ippocampi (figura 3 e 4).

Le fibre a decorso longitudinale che costituiscono il fornice provengono per la maggior parte dall'ippocampo, e terminano il proprio decorso nel corpo mammillare omolaterale. Un particolare fascio che attraversa il fornice, il fascio olfattivo dell'ippocampo (di Zuckerkandl) si stacca dalle colonne e, dopo essere passato sotto al setto pellucido e davanti alla commessura anteriore, si dirige fino alla circonvoluzione dell'ippocampo dove termina.

LA COMMESSURA ANTERIORE

La commessura anteriore è un piccolo fascio di sostanza bianca, filogeneticamente antico ed associato pertanto all'*archipallium*, che svolge le sue funzioni di connessione tra i due emisferi al davanti delle colonne del fornice. Essa può essere suddivisa in due porzioni anatomicamente e funzionalmente distinte:

- una porzione anteriore od olfattiva, più ridotta nell'uomo, che collega il nucleo olfattivo anteriore di un emisfero con il nucleo olfattivo anteriore ed il bulbo olfattivo dell'emisfero opposto
- una porzione posteriore, più sviluppata, che connette le circonvoluzioni temporali media ed inferiore di un lato con quelle controlaterali e termina fondendosi con le fibre della capsula esterna telencefalica.

LA COMMESSURA ABENULARE

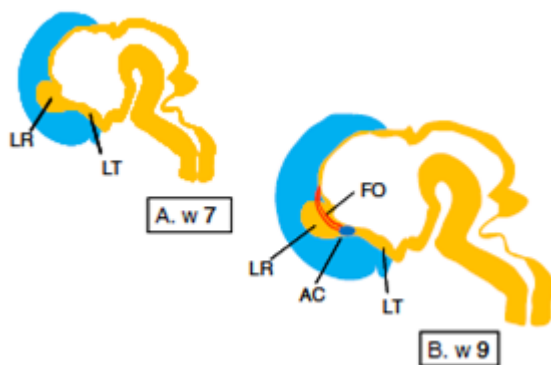
La commessura abenulare forma il labbro superiore del peduncolo epifisario, cioè del cordone di sostanza bianca che mantiene in sede la ghiandola epifisi. Essa è costituita da una sottile stria mediana dove passano fibre, prevalentemente di provenienza olfattiva, che connettono i due nuclei

dell'abenula.

LA COMMESSURA POSTERIORE

La commessura posteriore costituisce il labbro inferiore del peduncolo epifisario e, come la commessura abenulare, è un cordone di sostanza bianca nel quale passano fibre che collegano i due emisferi. Queste fibre riuniscono in gran parte formazioni mesencefaliche, quali i tubercoli quadrigemini superiori, i nuclei pretettali, il nucleo interstiziale di Cajal ed i nuclei somatomotori e visceroeffettori del 3° paio di nervi cranici; altre fibre di sostanza bianca originano dal nucleo della commessura posteriore (di Darkschewitsch) di entrambi i lati. Fibre discendenti dalla commessura posteriore entrano inoltre nella costituzione del fascicolo longitudinale mediale.

LE FORMAZIONI COMMISSURALI INTEREMISFERICHE: EMBRIOLOGIA



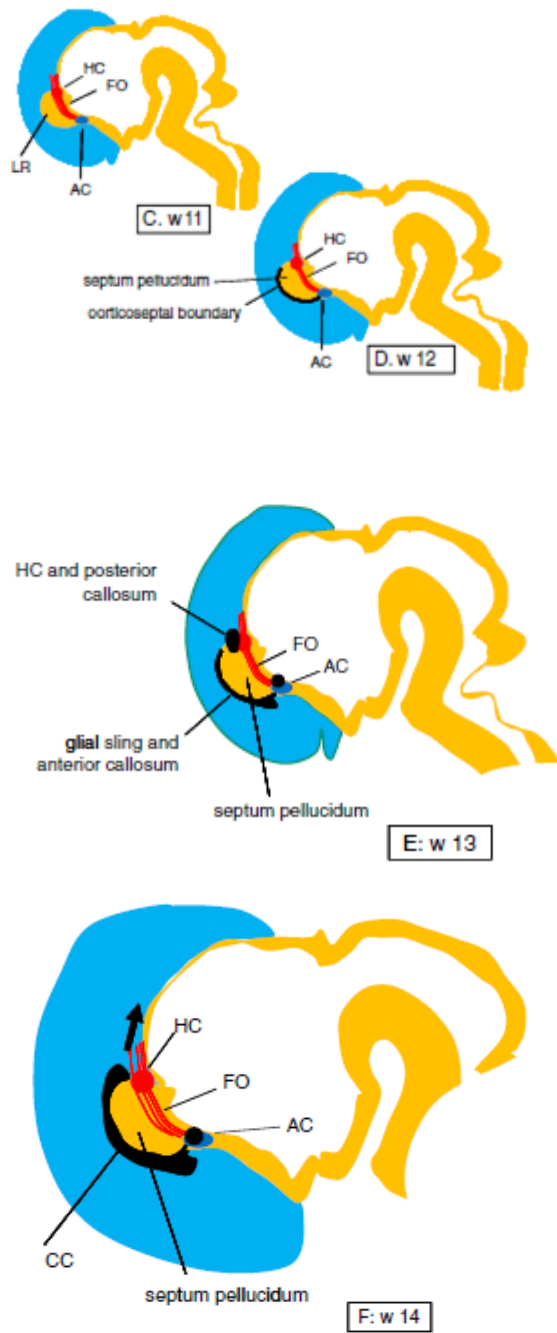


Figura 5. Embriogenesi delle strutture commissurali

Man mano che la corteccia cerebrale si sviluppa le aree cerebrali si connettono tra di loro all' interno degli stessi emisferi e tra emisfero ed emisfero per mezzo di gruppi di fibre dette commissure.

Le prime commissure a formarsi saranno quelle che connettono le parti filogeneticamente più antiche del cervello: la commissura anteriore che connette il bulbo olfattivo con l'area olfattiva cerebrale omo e controlaterale e la commissura ippocampale che connette le aree ippocampali.

Il corpo calloso che è la più grande commissura che connette le aree neocorticali appare tardivamente nell' ontogenesi cerebrale (tra la 12 e la 18 settimana di gestazione). Deriva dalla fusione dei margini laterali del solco che separa le primitive vescicole encefaliche (lamina reuniens). Inizialmente è localizzato all' interno della lamina terminale, ma man mano che la corteccia cerebrale si espande connettendo sempre più aree cerebrali, si estenderà con un processo di maturazione che procede dall' avanti all' indietro giungendo molto al di là della lamina terminale e completandosi con il rostro che si formerà per ultimo. La parte rimanente della lamina terminale diverrà molto sottile e allungata a formare il setto pellucido che è una sottile membrana tesa tra il corpo calloso superiormente e il tetto del diencefalo inferiormente ¹ (Figura 5).

Le fibre del corpo calloso si sviluppano medialmente e longitudinalmente nel cervello fetale, convergono medialmente e crescono attraverso la lamina commissurale. Longitudinalmente crescono in bande in direzione antero-posteriore ²

In uno studio condotto nel 2001 Achiron et al hanno investigato ecograficamente lo sviluppo del corpo calloso fetale in relazione al sesso, arrivando alla conclusione che, mentre la lunghezza e la larghezza non hanno significative differenze tra i due sessi, i feti femmina hanno un corpo calloso significativamente più spesso ad ogni epoca gestazionale. Questi dati

supportano i precedenti studi che avanzavano la possibilità che gli ormoni sessuali prenatali potessero giocare un ruolo determinante nello sviluppo del corpo calloso³.

Altra commissura è il chiasma ottico che si sviluppa nella porzione ventrale della lamina terminale connettendo le due metà mediali delle retine ed i tratti ottici controlaterali.

La mielinizzazione avviene invece in senso postero-anteriore concludendosi al 15 mese di vita anche se il processo lentamente continua fino al 20 anno di vita.

IL CORPO CALLOSO: FISILOGIA

Il corpo calloso costituisce la principale commissura neocorticale degli emisferi cerebrali. Le rispettive aree corticali dei due emisferi, tranne quelle delle parti anteriori dei lobi temporali, sono collegate le une alle altre da fibre che decorrono nel corpo calloso.

Il vero significato funzionale di questa struttura è rimasto oscuro per molto tempo, sebbene l'osservazione del numero estremamente elevato di fibre del corpo calloso facesse prospettare un suo ruolo importante nella correlazione dell'attività dei due emisferi cerebrali. Le iniziali osservazioni sperimentali, condotte su animali, non permisero di rilevare modificazioni facilmente evidenziabili delle funzioni cerebrali. Sono proprio gli studi di follow-up in soggetti con agenesia del corpo calloso (ACC) che oggi ci permettono di avere maggiori informazioni sul suo ruolo nella complessità del cervello umano. Tra le funzioni più importanti c'è quella di permettere che un'informazione depositata nella corteccia di un emisfero sia disponibile anche per la corrispondente area corticale dell'emisfero opposto. Esperimenti di neurofisiologia abbinati a metodi psicologici hanno dimostrato che le due metà del cervello possiedono capacità

indipendenti di coscienza, di memoria, di comunicazione e di controllo delle attività motorie. La funzione del corpo calloso è necessaria per la cooperazione funzionale delle due metà ⁴. Tra le funzioni più importanti del corpo calloso c'è infatti quella di permettere che un'informazione depositata nella corteccia di un emisfero sia disponibile anche per la corrispondente area corticale dell'emisfero opposto. A causa di tale malformazione dunque un bambino non presenta la normale asimmetria tra i due emisferi, di conseguenza questo incide sul suo linguaggio espressivo e sulla motricità bucco-facciale causando in lui dei deficit fonologici e morfo-sintattici soprattutto, che vanno a minare le sue abilità scolastiche e relazionali. Infatti i due emisferi cerebrali, destro e sinistro, sono interconnessi da fibre commessurali di cui il più voluminoso è il corpo calloso, costituito da duecento milioni di fibre nervose, esso è di colore bianco ed è lungo circa quattro o sei centimetri, è una struttura presente anche nel cervello di molti animali ma solo l'uomo ne ha un volume maggiore. Ogni fibra del corpo calloso che si origina da un emisfero raggiunge l'altro emisfero senza congiunzioni sinaptiche intermedie, quindi il corpo calloso connette tra loro le aree del cervello, esso è fondamentale per il normale sviluppo del linguaggio e grazie ad esso si sviluppano le attività grammaticali. Inoltre il corpo calloso è importante per distinguere il significato letterale e idiomatico. Infatti la difficoltà dei soggetti con Agenesia del corpo calloso è maggiore quando l'espressione ha un significato letterale molto forte. Se infatti il trasferimento dell'informazione tra i due emisferi è degradato o più lento, l'informazione potrebbe essere meno accessibile. Tra le funzioni più importanti del corpo calloso vi è quella di permettere che un'informazione depositata nella corteccia di un emisfero sia disponibile anche per la corrispondente area corticale dell'emisfero opposto. Le due metà del cervello dunque possiedono capacità indipendenti di coscienza, di

memoria, di comunicazione e di controllo delle attività motorie. La funzione del corpo calloso è necessaria per la loro cooperazione funzionale.

AGENESIA DEL CORPO CALLOSO

L'agenesia completa è una malformazione congenita caratterizzata da assenza del corpo calloso.

La agenesia completa del corpo calloso di solito si verifica come processo primario prima della 12^a settimana, ma più raramente può essere secondario ad un processo distruttivo di un corpo calloso che si è già formato dopo la 20^a settimana di gravidanza.

L'ACC parziale è malformazione congenita caratterizzata dall'assenza, in vari gradi, della porzione caudale del corpo calloso.

In questo caso le porzioni del corpo calloso che si formano prima (ginocchio posteriore e parte anteriore del corpo) saranno presenti perché già formate, mentre le porzioni che si formano per ultime (rostro, ginocchio anteriore inferiore, parte posteriore del corpo, splenio e istmo) non saranno presenti e la zona può essere talvolta occupata da una formazione lipomatosa. Può essere l'esito sia di un evento malformativo che si instaura, di solito, tardivamente sia di uno distruttivo che si verifica in qualsiasi momento durante la gravidanza.

Qualsiasi interferenza con le fasi dello sviluppo embriologico delle commissure cerebrali può causare un'anomalia delle tre commissure o di una soltanto o una combinazione di anomalie di ciascuna delle tre commissure cerebrali ^{1,5,6}.

PREVALENZA

La revisione degli studi finora pubblicati ha messo in evidenza una notevole variabilità di incidenza, strettamente correlata alla popolazione esaminata. La maggior parte degli autori ritiene che l'incidenza oscilli da 0,7% a 5,3⁷⁻¹⁵ Lacey, invece, da uno studio su una popolazione di autopsie random non selezionate ha ricavato che l'incidenza di ACC sia solo dello 0,0005%³

PATOGENESI

Il meccanismo con cui insorge il danno è incerto, prevalentemente derivante da anomalie di sviluppo della linea mediana che esitano nel fallimento della formazione della lamina commisurale. In tale situazione le fibre callose non incrociate girano parallele alle pareti mediali dei ventricoli laterali, formando i fasci di Probst che, in questo caso, non attraversano la linea mediana. Questa è la patogenesi prevalente nella forma completa di ACC.

Un'altra modalità di insorgenza del danno è il verificarsi di infarti nella distribuzione dell'arteria cerebrale anteriore, usualmente come esito di insulti intrauterini a varia etiologia. A seconda del momento evolutivo dell'embrionogenesi del corpo calloso in cui la noxa patogena si inserisce il difetto derivante può essere completo o parziale.

Spesso l'ACC è la conseguenza di un danno diretto multifattoriale anche se sono state individuate cause eterogenee.

In alcune studi è riportata l'associazione con aneuploidie nel 20% dei casi (trisomie 13, 8 e 18), sindromi di traslocazioni cromosomiche, sindromi genetiche, altre malformazioni del sistema nervoso centrale o anomalie strutturali a carico di altri distretti anatomici^{7, 12-15}.

La ricorrenza familiare suggerisce una eterogeneità genetica con ereditarietà autosomica dominante, autosomica recessiva e x-linked recessiva. Un'alta

frequenza di ACC, sia parziale che completa, è stata documentata in bambini con errori congeniti del metabolismo ¹⁶ come l' iperglicemia non chetonica ¹⁷. Tra i teratogeni implicati sono documentati: alcool ¹⁸, valproato, cocaina, Toxoplasma, virus rubeolico ¹⁹ ed influenzale ²⁰.

QUADRO ECOGRAFICO PATOLOGICO

Essendo il corpo calloso una struttura che completa il suo sviluppo solo alla fine del secondo trimestre di gravidanza, l'ACC viene, solitamente, diagnosticata con esami ecografici eseguiti a partire dalla 20^a settimana di gestazione; ecograficamente appare come una struttura anecogena di forma semilunare posta tra l'ipoecogenicità del solco percorso dall'arteria pericallosa, superiormente, ed il cavo del setto pellucido, inferiormente (Figura 6)

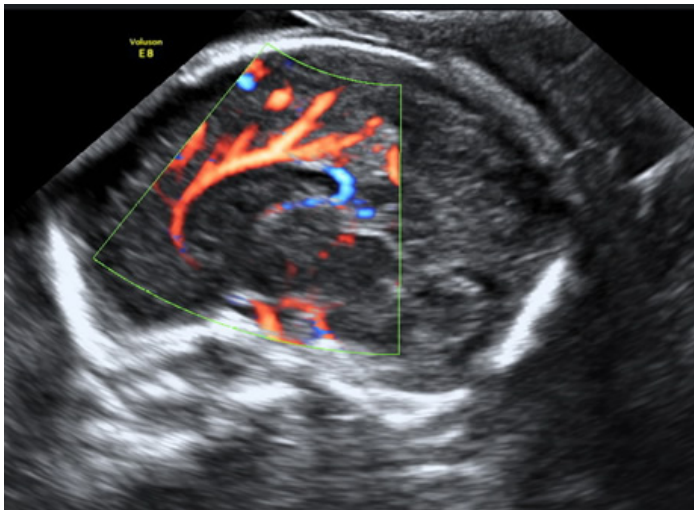


Figura 6: immagine neurosonografica del corpo calloso e dell' arteria pericallosa in un feto a 21 settimane di gestazione

La principale difficoltà per la diagnosi ecografica di ACC deriva dal fatto che l'esame ecografico standard utilizza per lo studio dell'anatomia intracranica scansioni assiali in cui non si ha la visualizzazione diretta del corpo calloso. Dalle note di anatomia ed embriologia introduttive, da cui rileviamo le strette relazioni strutturali tra corpo calloso, setto pellucido e ventricoli laterali, capiamo come la completa agenesia del corpo calloso è tipicamente associata a significative alterazioni dell'anatomia intracranica che risultano, invece, più sfumati nelle forme parziali.

Per tali motivi l'esame ecografico standard metterà in rilievo i segni indiretti di ACC⁷⁻¹¹.

La mancata visualizzazione del cavo del setto pellucido è uno dei primi segni di sospetto per ACC. A volte l'assenza del corpo calloso determina un' aumentata separazione degli emisferi con una sutura interemisferica prominente. I ventricoli laterali tendono ad essere più ampi del normale, soprattutto a livello degli atria e dei corni occipitali.

Tale anomalia è responsabile della configurazione a lacrima dei ventricoli laterali. La configurazione a lacrima dei ventricoli laterali è ritenuta un segno specifico per la diagnosi di ACC, poiché non è stata documentata in altre condizioni.

Solitamente i corni frontali sono nella norma per dimensioni ma risultano più distanti dalla linea mediana.

Solitamente questa dilatazione caudale dei ventricoli laterali (atria e corni occipitali) è stabile e non progressiva.

Il probabile meccanismo con cui insorge tale dilatazione consiste nell'assenza della porzione posteriore del corpo calloso risultante in una distorsione della

disposizione di tratti della sostanza bianca nei lobi occipitali che conduce ad espansione caudale dei ventricoli laterali.

Tale dilatazione si distingue bene dalla ventricolomeglia per il fatto che viene determinata da una compromissione delle fibre che si irradiano dalla porzione posteriore dello splenio che esita nell'assenza di quel tratto di fibre della sostanza bianca, conosciuta come benderella di Probst. Il terzo ventricolo risulta dislocato in alto, raggiungendo l'area occupata dal corpo calloso (rilievo definito impropriamente cisti interemisferica).

Tale rilievo è il più caratteristico ma anche il più variabile (presente solo nel 40% dei feti). L'assenza del corpo calloso non permette una normale formazione dei solchi cerebrali che nell'ACC risultano disposti a raggiera intorno al tetto del terzo ventricolo.

Il rilievo, mediante scansioni assiali, di tutti o solo di alcuni di questi segni indiretti dovrebbe stimolare ad eseguire addizionali scansioni coronali e sagittali mirate. Per i feti in presentazione di vertice, soprattutto nel II e nel III trimestre quando la testa fetale è impegnata, si impone l'uso di sonde transvaginali³. La diagnosi definitiva di ACC è formulata utilizzando scansioni mediosagittali e mediocoronali del cranio fetale che dimostrano direttamente l'assenza del complesso formato da corpo calloso e cavo del setto pellucido.

L'assenza di alterazioni del giro cingolato che costituisce regolarmente il tetto dei ventricoli laterali e di alterazioni grossolane della commissura anteriore fanno pensare non ad una completa agenesia ma alla persistenza di isole del corpo calloso, in particolare di parte del ginocchio.

Le modificazioni della vascolarizzazione arteriosa sono fondamentali per la diagnosi antenatale. L'approfondimento con il Color-Power Doppler evidenzia in scansioni mediosagittali la perdita della classica disposizione semicircolare

dell'arteria pericallosa e con rilievo di una disposizione raggiata delle ramificazioni dell'arteria cerebrale anteriore.

Quando non si può seguire l'intero decorso dell'arteria pericallosa è segno evidente che la problematica malconformativa si è instaurata molto precocemente all'epoca di formazione della lamina medullaris mediana, intorno alla 9-10^a settimana di gestazione.

Quando invece si può seguire l'intero decorso dell'arteria cerebrale anteriore che piega verso la pericallosa che procede in alto nelle arterie radiate, verosimilmente la problematica malconformativa si è instaurata tra la 13^a e la 15^a settimana di gestazione e non rappresenta un'agenesia completa.

Pur essendo l'indagine ecografica la migliore per diagnosticare quadri di ACC, nelle forme più sfumate di agenesia parziale la diagnosi prenatale non sempre è possibile.

La RMN costituisce un utile sussidio sia in epoca pretale che post-natale per confermare la diagnosi nei casi dubbi; è uno strumento diagnostico complementare all'indagine ultrasonografica finalizzata soprattutto, grazie alla sua alta specificità per le strutture cerebrali, alla valutazione di eventuali anomalie cerebrali associate che possono non essere identificate con la neurosonografia e che hanno un importante impatto sull'outcome neonatale

6,21-23

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

L'osservazione che l'ACC tipicamente dimostra una più ampia dilatazione dei corni occipitali paragonati con il restante sistema ventricolare permette nella maggior parte dei casi di distinguere l'ACC da tutte le altre cause di ventricolomegalia.

In tutti i casi in cui è presente una cisti interemisferica si deve effettuare diagnosi differenziale con altri quadri in cui sono presenti lesioni a contenuto liquido come in caso di cisti aracnoidea, porencefalia o aneurisma della vena di Galeno.

Nei casi in cui non vi è una cisti interemisferica ed è invece evidente dilatazione degli atria e dei corni occipitali ci può essere confusione con l' idrocefalia.

Fondamentale ogni qual volta si documenta l'assenza del corpo calloso, è escludere la presenza di anomalie associate. Numerose in letteratura sono le casistiche in cui l'ACC si associa nell'85% dei casi ad altre anomalie del SNC (microcefalia, malformazione di Dandy-Walker, difetti del tubo neurale, lipomi intracranici, aplasia o ipoplasia di tratti del sistema piramidale, cavo del setto pellucido prominente) o sistemiche nel 62% dei casi (malformazioni muscolo-scheletriche, della faccia, cardiovascolari, genitourinarie, respiratorie e gastrointestinali) ^{7-9, 12-15}.

Il London Dysmorphology Data Base elenca 108 sindromi in cui l' ACC è una caratteristica.

L' importanza di effettuare diagnosi differenziale tra ACC isolata e questi casi in cui l' ACC è evidentemente parte di un disturbo dello sviluppo diffuso è fondamentale ai fini della prognosi.

PROGNOSI

Dalla osservazione che il corpo calloso è una struttura che compare tardivamente nella filogenesi si desume che la sua assenza non è incompatibile con la vita.

Il counseling alla coppia di genitori di un feto affetto da isolata ACC è un compito difficile in quanto numerosi studi riportano che tale lesione si manifesta

con un' ampia sfumatura di quadri clinici che vanno dalla completa asintomaticità, a deficit lievi consistenti nell' incapacità ad accoppiare stimoli provenienti da entrambe le mani o gli occhi, fino a situazioni in cui sono presenti problemi neurologici più complessi che si manifestano con gravi deficit intellettivi e crisi generalizzate, anche se spesso ben controllate con terapia medica ^{2,7-9,24,25}.

Alcuni autori hanno messo in relazione l'ACC con alcune psicosi, come alcune forme di schizofrenia ²⁶.

La notevole confusione nelle manifestazioni cliniche deriva dal fatto che, in molte casistiche, l'agenesia del corpo calloso non è distinta da quadri in cui questa lesione è associata con altre sindromi genetiche, errori congeniti del metabolismo o altre anomalie anatomiche associate.

Se dalle statistiche disponibili si estrapolano i casi in cui l'agenesia del corpo calloso è un evento isolato si evidenzia che questa lesione è compatibile con uno sviluppo post-natale borderline nella maggior parte dei casi e il ritardo di sviluppo neurologico non supera il 30%.

L' esperienza più consistente si può ricavare dai dati dell' ACC NETWORK, creato nel 1990 negli USA da una coppia di ricercatori genitori di un bambino, attualmente ventiseienne, affetto da ACC. Tale organizzazione si occupa di raccogliere informazioni da centinaia di famiglie con lo stesso problema e di formulare una lista di modalità educative per favorire l'apprendimento in un bambino con ACC. Questa esperienza evidenzia problemi di integrazione sensoriale, handicap nell'apprendimento non verbale, difficoltà a gestire adeguatamente le modifiche che intervengono nella loro routine giornaliera, difficoltà con il ragionamento astratto come la matematica, l' ironia o i giochi di parole, difficoltà, difficoltà ad interpretare bene suggerimenti di tipo sociale, difficoltà a mantenere l'attenzione su un argomento.

Alcuni studi che evidenziano come la dislocazione in alto del terzo ventricolo, il grado di slargamento dei ventricoli e una notevole dilatazione della fessura interemisferica sono maggiormente associati ai casi in cui l'esito è peggiore forniscono un valore prognostico a questi rilievi ecografici ⁷.

Come già sopra riportato qualsiasi interferenza con le fasi dello sviluppo embriologico delle commissure cerebrali può causare un'anomalia delle tre commissure o di una soltanto o una combinazione di anomalie di ciascuna delle tre commissure cerebrali ^{1,5,6}.

Come già menzionato la RMN costituisce uno strumento diagnostico complementare all'indagine ultrasonografica che, grazie alla sua alta specificità per il cervello, consente uno studio più approfondito del tessuto cerebrale con risvolti importanti sull'outcome neonatale ^{6,21-23}. L'esame di RMF deve essere uno studio mirato su indicazione ecografica e, generalmente, si esegue a partire dalla 19° settimana di gravidanza, epoca in cui le strutture importanti dello sviluppo fetale sono completate. E' necessario sottolineare come l'impiego della RM in gravidanza con apparecchiature fino 1.5 T non costituisce, allo stato delle nostre conoscenze, alcuna problematica per il feto. Mentre molti studi hanno documentato all'analisi con risonanza magnetica in epoca prenatale la presenza o meno dei fasci di Probst nell'agenesia completa del corpo calloso ^{5,26,27}, al contrario pochi studi e con casistiche e documentazioni fotografiche sporadiche hanno descritto il coinvolgimento delle strutture commissurali anteriore e ippocampale nell'agenesia completa isolata del corpo calloso; questi report non descrivono la variabilità delle suddette strutture commissurali perché non sono il risultato di analisi randomizzate controllate, piuttosto sono una collezione di casi clinici isolati di ACC studiati con RMN solo in epoca post-natale non riportando dati in epoca prenatale ^{1,5,6,23,27,28}.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è descrivere la variabilità delle altre strutture commissurali in una ampia corte di feti con apparente agenesia completa isolata del corpo calloso con RMN in epoca pretale.

MATERIALI E METODI

Il data base delle RMN della Radiologia Pediatrica dell' Ospedale Buzzi Di Milano è stato retrospettivamente analizzato e sono stati selezionati tutti i casi di agenesia completa del corpo calloso isolato diagnosticati in epoca prenatale tra il 2004 e il 2014. Tutti i casi sono stati riferiti presso la Radiologia Pediatrica dell' Ospedale Buzzi Di Milano dopo aver ricevuto una esperta neurosonografia fetale prenatale da parte di operatori dedicati provenienti da diversi centri del III livello in Italia tra i quali la Medicina dell' Epoca Prenatale dell' Ospedale Universitario-Malpighi di Bologna.

Sono stati esclusi tutti i casi in cui era stata documentata la presenza di altre anomalie strutturali cerebrali fetali associate o a carico di altri distretti anatomici. La colpocefalia non è stata considerata tra i criteri di esclusione, quale reperto comunemente associato all'agenesia del corpo calloso.

Sono state impiegate apparecchiature con magnete da 1.5 Tesla (T) (Achieva; Philips Healthcare, Eindhoven, The Netherlands) con l'utilizzo di bobine multicanali phased-array che permettono di avere un'implementazione del segnale e un'estensione longitudinale di studio di circa 50-60 cm, consentendo lo studio di superfici ampie.

Sono state acquisite sequenze veloci e ultra-veloci, T2, che offrono una buona risoluzione spaziale e di contrasto, rendendo quindi possibile una buona visua-

lizzazione delle strutture anatomiche. A completamento dell'indagine RM sono state ottenute sequenze T1 pesate, senza e con abbattimento del segnale adiposo, sequenze Gradient, sequenze in diffusione (DWI) e sequenze di Inversion Recovery (FLAIR) permettendo una migliore caratterizzazione delle patologie in esame.

Due neuroradiologi pediatri con più di 10 anni di esperienza (A.R. e C.P.) hanno revisionato attentamente la risonanza magnetica di ciascun feto, escludendo la presenza di altre anomalie cerebrali associate e valutando la presenza o assenza di altre strutture commissurali.

Sono state valutate sui 3 piani le seguenti commissure cerebrali: la commissura anteriore (CA) (definita come una struttura tubulare che connette i due emisferi e localizzata anteriormente ed inferiormente rispetto alla massa talamica); la commissura ippocampale (CI) (definita come una struttura che connette i fornicelli dell'ippocampo e localizzata anteriormente e a livello della convessità della massa talamica); una commissura ibrida (CIB) definita come una struttura vestigiale ovoidale simile ad un CC residuale situata a parte rispetto alla commissura anteriore, anteriormente e cranialmente rispetto alla convessità della massa talamica.

Nel gruppo in cui è stata identificata la presenza della CIB è stata tracciata sul piano sagittale mediano una linea che congiunge i corpi mammillari e la commissura anteriore al fine di differenziare la CIB dal residuo di ginocchio di corpo calloso in accordo con il metodo riportato da Kier EI e Truwit CL²⁹.

E' stata valutata anche la presenza dell'adesione intertalamica (AI) (la struttura commissurale interemisferica che connette i talami).

Dal momento che l'agenesia isolata del CC spesso si associa a diversi gradi di ventricolomegalia, abbiamo preso in considerazione anche l'ipotesi che la variabilità delle strutture commissurali possa correlarsi con le eterogeneità dei

diametri ventricolari, valutando nel nostro studio anche questo aspetto. In tutti i casi abbiamo misurato il diametro di entrambi i ventricoli sul piano coronale a livello degli atri. La media dei diametri ventricolari è stata utilizzata per le analisi statistiche.

Nelle gravidanze che non sono state interrotte, ogni reperto prenatale è stato rivalutato e studiato in epoca post-natale mediante l'ecografia encefalica e la RM.

Questo studio retrospettivo è stato condotto seguendo le linee guida in uso nella nostra clinica. Per ciascuna paziente è stata ottenuta la firma di un consenso informato.

Il Test di Mann-Whitney e' stato usato per mettere in relazione le mediane delle variabili non parametriche dei diversi gruppi. Il Chi-Squared test è stato utilizzato per paragonare i dati qualitativi dei diversi gruppi. Il valore $P < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite usando il programma SPSS v.18.0 (IBM Comp., Armonk., NY, USA)

RISULTATI

Complessivamente sono stati selezionati 62 feti (32 maschi, 30 femmine; età gestazionale media: 26 settimane, range: 20-35 settimane) con diagnosi prenatale di agenesia isolata completa del corpo calloso confermata allo studio con MRI ottenuti da 61 gravidanze. Di queste due erano gravidanze gemellari, una con entrambi i feti affetti da ACC, una con solo uno dei due gemelli affetto. In tutti i 62 casi sono state escluse patologie cerebrali associate ad eccezione di colpocefalia e ventricolomegalia, identificate in 35 casi (56,5%).

Complessivamente sono stati registrati 48 nati vivi, sottolineando che in 14 casi

la gravidanza è stata interrotta come da richiesta materna. In più della metà dei casi 32/62 (51,6%) i feti sono stati cariotipizzati mediante procedure invasive in epoca prenatale (villocentesi e amniocentesi) o mediante prelievo ematico in epoca post-natale: 30 casi erano euploidi, mentre due casi hanno rivelato una trisomia 8 a mosaico. In due casi è stata eseguita anche l'analisi CGH-array che ha mostrato un cariotipo regolare.

In merito alla presenza o meno delle altre strutture commissurali, tutti i casi sono stati divisi in quattro gruppi.

In 3 casi (4,8%) non era presente nessuna struttura commissurale (Gruppo 1) (Figura 7); in 23 casi (37,1%) era presente solo la commissura anteriore (Gruppo 2) Figura 8; in 20 casi (32,3%) erano presenti sia la commissura anteriore che la commissura ippocampale (gruppo 3) Figura 9; nei rimanenti 16 casi (25,8%) è stata dimostrata la presenza sia della commissura anteriore che della commissura ibrida (gruppo 4) Figura 10.

In tutti i 16 casi la CI era localizzata sul piano sagittale mediale posteriormente alla linea di congiunzione tra la commissura anteriore e i corpi mammillari, escludendo la possibilità di essere confusa con il residuo del ginocchio del corpo calloso, in accordo con il modello di Kier EL e Truwit CL.,²⁹.

In 9 feti del gruppo 2, in 2 feti del gruppo 3 e in 3 feti del gruppo 4, complessivamente in 14/62 feti (22%) non è stato possibile identificare la AI, senza differenza statisticamente significativa nei 4 gruppi ($p=0-09$).

Dal momento che nella nostra coorte la differenza morfologica più significativa tra i 4 gruppi è rappresentata dalla presenza o assenza della seconda struttura commissurale in aggiunta alla commissura anteriore, abbiamo confrontato i diametri ventricolari del secondo gruppo con il terzo e quarto gruppo congiunti insieme.

Non è stata dimostrata differenza statisticamente significativa tra l'epoca

gestazionale media del secondo gruppo (27 settimane (range 20-34)) e del terzo e quarto gruppo valutati insieme (23 settimane (range 20-35)) P-value=0.29); lo stesso risultato è stato ottenuto ($p=0.12$) misurando i diametri ventricolari nei due gruppi (media di 14 mm con range 5-19 mm nel gruppo 2 versus media di 11 mm con range 8-26 mm nel gruppo 3 e 4 congiunti).

L'ecografia encefalica post-natale era disponibile in tutti i neonati e non ha dimostrato la presenza di reperti cerebrali anomali aggiuntivi. La RMN post-natale era disponibile in 22 casi e in tutti questi neonati sono stati confermati gli aspetti commissurali identificati con la RM pre-natale. In 3 casi del gruppo 4 è stato eseguito lo studio al fiber tracking ottenendo la conferma che la CIB era costituita da fibre che connettono entrambi i fornici e il parenchima emisferico. (Figura 10)

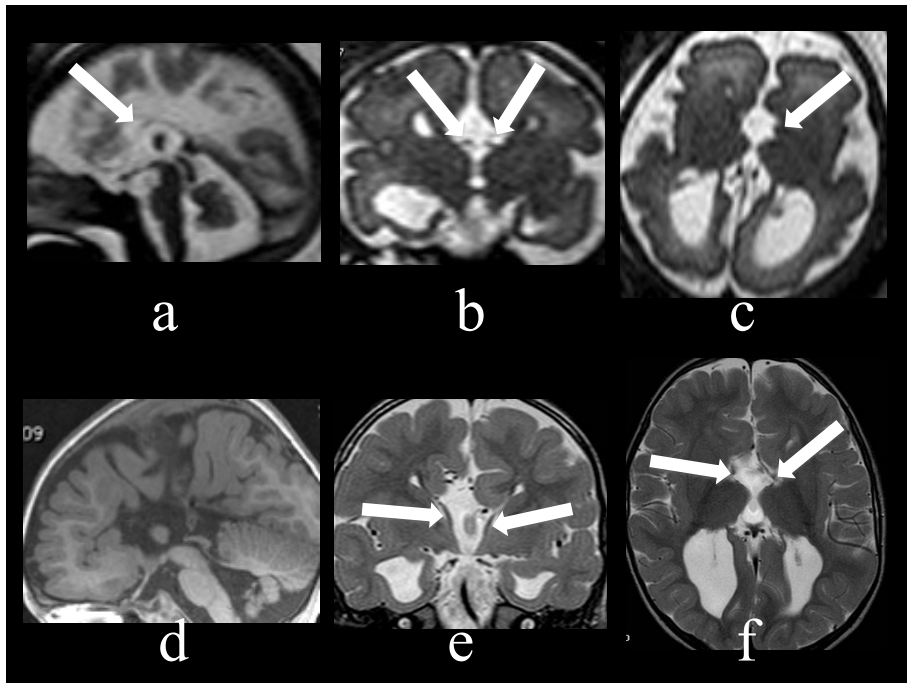


Figura 7: a - c) sezioni sagittale, coronale, assiale ss-FSE 3 mm di spessore T2-weighted di un feto a 32w nelle quali non si visualizzano né la commissura anteriore né la commissura ipocampale; la freccia bianca evidenzia i fornici. d - f) sezioni sagittale T1, coronale e assiale T2-weighted dello stesso paziente in epoca post-natale che confermano i reperti prenatali; la

freccia bianca mostra i fornici senza alcuna connessione tra di loro a causa dell' assenza della commissura ippocampale.

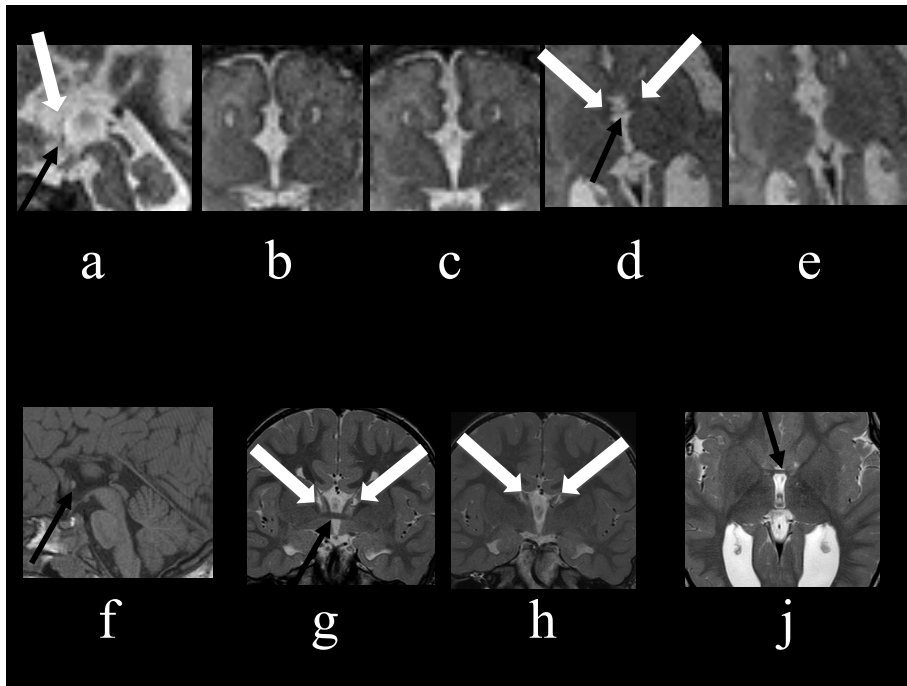


Figura 8: a - e) sezioni sagittale, coronale, assiale ss-FSE 3 mm di spessore, T2-weighted di un feto 30w nelle quali si evidenzia la presenza della commissura anteriore (freccia nera) ma non della commissura ippocampale (la freccia bianca mostra i fornici). f - j) sezioni sagittale T1, coronale e assiale T2-weighted dello stesso paziente in epoca post-natale che confermano i reperti pre-natali: presenza della commissura anteriore (freccia nera); la freccia bianca mostra i fornici senza alcuna connessione tra di loro a causa dell' assenza della commissura ippocampale.

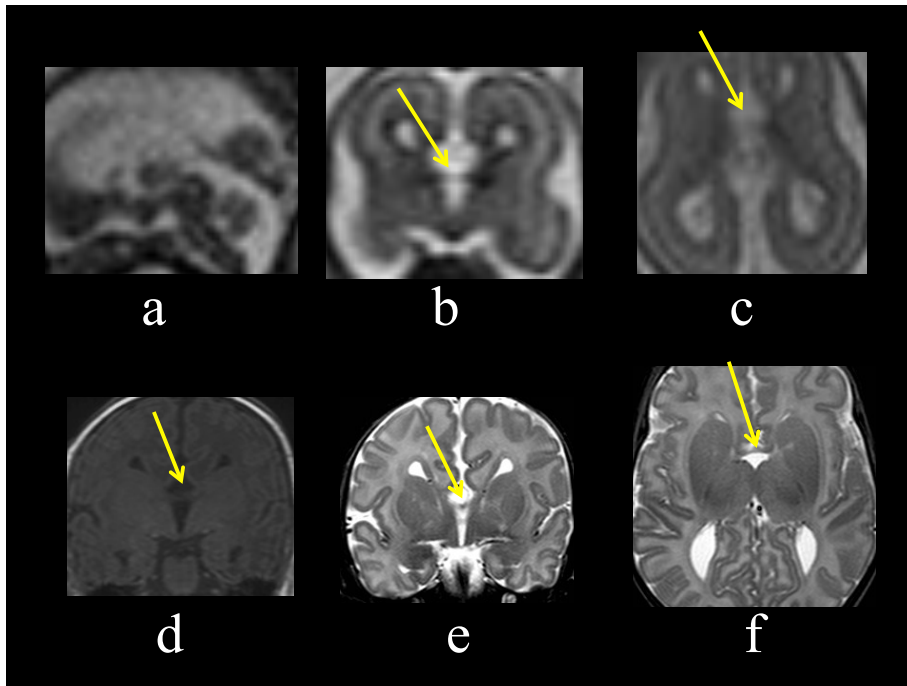


Figura 9: a - e) sezioni sagittale, coronale, assiale ss-FSE 3 mm di spessore T2-weighted di un feto di 21w nelle quali si visualizza la commissura ippocampale vestigiale (freccia gialla); d- f) sezioni coronale T1, coronale e assiale T2-weighted dello stesso paziente in epoca post-natale che confermano i reperti prenatali: presenza della commissura ippocampale vestigiale

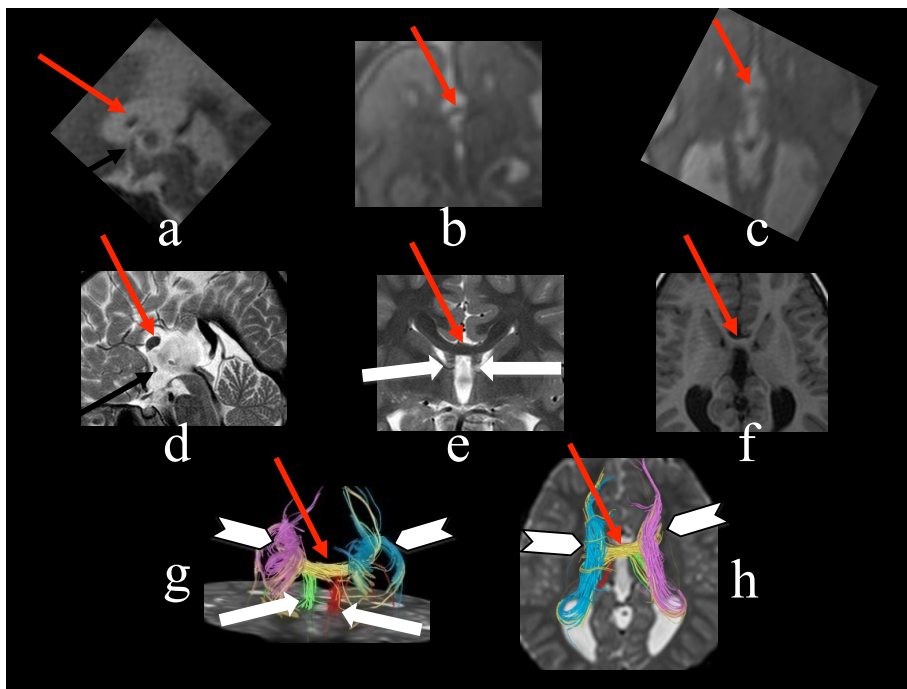


Figure 10: a - b) sezioni sagittale, coronale, assiale ss-FSE 3 mm di spessore T2-weighted di un feto di 25w nelle quali si visualizza la commissura anteriore (freccia nera) e la commissura ibrida (freccia rossa); le frecce bianche evidenziano i fornici. Notare come la commissura ibrida sia localizzata cranialmente rispetto alla commissura ippocampale vestigiale come mostrato nella figura 9. d- f) sezioni sagittale, coronale T2 e assiale T1-weighted dello stesso paziente in epoca post-natale che confermano i reperti pre-natali: presenza della commissura anteriore (freccia nera) e commissura ibrida (freccia rossa); le frecce bianche indicano i fornici. g and h) immagini ottenute con il fiber tracking dello stesso paziente che evidenziano il decorso delle fibre della commissura ibrida (la freccia rossa indica le fibre gialle che connettono apparentemente gli emisferi cerebrali ed i fornici dell' ippocampo), le frecce bianche spesse indicano i fasci di Probst (azzurro e violetto), le frecce bianche sottili indicano i fornici (verde e rosso).

DISCUSSIONE

Il nostro studio dimostra che la RM in epoca prenatale è in grado di identificare diverse classi di agenesie isolate del corpo calloso sulle basi della presenza o assenza delle altre strutture commissurali. Dal momento che il reclutamento dei casi è avvenuto mediante la modalità randomizzata e controllata, i nostri dati possono fornire la reale frequenza di diversi sottogruppi di ACC con riferimento alla coesistenza o meno delle altre commissure.

Le commissure sono fasci di fibre di sostanza bianca che attraversano la linea mediana e connettono strutture simmetriche appartenenti ai due emisferi cerebrali. Il corpo calloso costituisce la principale commissura neocorticale degli emisferi cerebrali ed è composto da oltre 200 milioni di fibre nervose e permette la comunicazione tra i due emisferi del cervello.

Oltre al corpo calloso vi sono altre due principali strutture commissurali: la commissura anteriore e la commissura ippocampale; quest'ultima una lamina che sottende lo splenio del corpo calloso ¹.

Come sottolineato nella review di Raybaud ¹ a partire dalla 11-13 settimana di gestazione esiste una stretta relazione tra il corpo del CC in formazione e il vestigio della commissura ippocampale fetale che inizialmente è localizzata nell'area del terzo ventricolo e fa da ponte tra gli emisferi cerebrali. Sul piano coronale assume una forma tubulare e sul piano sagittale una forma ovoidale. Durante l'embriogenesi la commissura ippocampale supporta lo sviluppo del corpo del CC il quale si trova subito sopra il vestigio della CI stessa.

Successivamente la CI progressivamente procede nella sua migrazione e raggiunge la sua posizione finale al di sotto dello splenio del CC. Il corpo del CC decorre parallelo nel suo sviluppo alla CI.

Nella nostra serie abbiamo identificato 4 gruppi di feti con ACC isolata sulla base della presenza delle altre strutture commissurali. Gruppo 1: nessuna

commissura cerebrale, Gruppo 2: presenza della sola commissura anteriore, Gruppo 3: presenza sia della commissura anteriore che della commissura ippocampale, Gruppo 4: presenza sia della commissura anteriore che della commissura ibrida, quest' ultima costituita dall' unione di una commissura ippocampale vestigiale e di un corpo calloso rudimentale, immaturo.

Complessivamente in solo 3 di tutti i nostri casi non era presente alcuna commissura (Gruppo 1), rappresentando, con riferimento alla nostra corte e rispetto alle altre categorie, la condizione meno frequente.

I rimanenti tre gruppi di feti che dimostravano la presenza tutti della CA sono stati categorizzati in base alla presenza (Gruppo 3 e 4) o meno (gruppo 2) di un' ulteriore struttura trasversale che connette i fornic (CI o CIB).

Dopo aver confrontato più volte le RM sia pre-natali che post-natali siamo arrivati alla conclusione che la struttura commissurale tubulare che unisce i due fornic dell'ippocampo (CI) rappresenta una forma vestigiale dismorfica della CI stessa che non ha terminato il suo sviluppo embriogenetico e non ha quindi assunto la sua regolare forma laminare e la sua classica localizzazione al di sotto dello splenio del terzo posteriore del CC.

Da un lato, possiamo concludere quindi che nel nostro campione di feti non abbiamo trovato neanche un singolo caso nel quale la commissura ippocampale conserva la sua normale morfologia laminare, d' altro lato la struttura ovoidale ibrida posizionata al di sopra della convessità della massa talamica (CIB) sembra essere il risultato della fusione di un corpo calloso rudimentale con la componente vestigiale della commissura ippocampale.

In particolare tracciando una linea in accordo con il metodo di Kier e Truwit ²⁹, abbiamo potuto dimostrare che, in tutti i casi del gruppo 4, la CIB risiede posteriormente alla suddetta linea (Figura 11). Questo dimostra che la CIB rappresenta la componente prematura e rudimentale del corpo del CC, piuttosto

che il residuo del ginocchio dello stesso e ha caratteristiche completamente diverse rispetto a fasci di fibre aberranti con direzione obliqua riportata in alcuni casi di disgenesia del CC e documentata in recenti studi^{5,28}.

Possiamo sottolineare che le fibre della commissura ibrida hanno una direzione chiaramente ortogonale rispetto agli emisferi cerebrali e non a X come confermato nello studio post-natale mediante il Fiber Tracking (Figura 11).

L'interessante lavoro di Kasprian et Al⁵ che evidenzia come il Fiber Tracking sia utile nel tracciare il decorso dei fasci di Probst durante la vita intrauterina, non può essere applicato allo studio della CA e della CI vestigiale, dal momento che il limite di risoluzione spaziale (2mm) di questa tecnica non sarebbe appropriato nell'intercettare tali fibre.

Nonostante il nostro protocollo non includa sezioni < 2mm, è stato comunque possibile da parte dei due operatori esperti visualizzare facilmente le due commissure (CI vestigiale e la CIB) confrontando seriate sezioni coronali, assiali e sagittali dal momento che per ogni piano sono state acquisite almeno tre serie di scansioni.

In particolare quando non era stato possibile visualizzare chiaramente la CA sui piani assiale e coronale, la stessa veniva identificata sul piano sagittale approfittando della maggior risoluzione spaziale (1 mm)¹³.

Dal momento che la ACC si associa frequentemente alla ventricolomegalia, abbiamo preso in considerazione anche questo aspetto e confrontando i diametri ventricolari dei feti del gruppo 2 con i feti del gruppo 3 e 4 congiunti non abbiamo trovato differenze statisticamente significative: questo suggerisce che la presenza della CI vestigiale e della CIB non hanno alcuna influenza sulla concomitante ventricolomegalia.

Im merito alla prevalenza della AI nella nostra casistica, possiamo affermare che i nostri risultati sono concordi con i dati già riportati in letteratura, che

dimostrano l' assenza della stessa nel 22% dei soggetti sani. Concludiamo quindi che non esiste nessuna correlazione tra la presenza della AI e la variabilità commissurale documentata nel nostro studio.

La forza della nostra ricerca è intrinseca al contenuto originale, essendo la prima volta che nei feti affetti da ACC isolata si studiano sistematicamente le strutture commissurali con la RM nei includendole nello screening prenatale.

Recentemente alcuni autori hanno dimostrato la presenza della commissura ippocampale alla neurosonografia tridimensionale prenatale in a una piccola corte di feti, ma contrariamente al nostro studio non è stato possibile dimostrare con l'ecografia la variabilità commissurale oggetto del nostro lavoro che comprende ovviamente anche la visualizzazione della CA ³⁰. I fattori maggiori limitanti di questo studio sono; la mancanza della RM post-natale in tutti i casi, dal momento che alcuni neonati hanno ricevuto solo l' ecografia encefalo e la mancanza dell' esame autoptico nelle gravidanze che sono state interrotte, a causa dell' avanzato deterioramento della massa cerebrale.

CONCLUSIONI

I nostri dati dimostrano che la RM è in grado di identificare diverse sottoclassi di ACC con riferimento alla presenza o meno delle altre commissure cerebrali quali la CA, CI e la CIB.

Nella maggior parte dei feti della nostra corte affetti da ACC isolata è stata dimostrata la presenza della commissura anteriore con la RM in epoca prenatale; ed in circa la metà di questi pazienti è stata documentata la concomitante presenza di una seconda commissura: la CI in una forma vestigiale o la CIB composta dalla fusione di due commissure; la CI vestigiale e il prematuro corpo del corpo calloso.

Ulteriori studi sono necessari al fine di verificare se tale variabilità commissurale nei feti affetti da ACC isolata possa associarsi a diverse caratteristiche genetiche e avere un impatto sull' outcome neurologico a lungo termine di questi giovani pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Raybaud C. The corpus callosum, the other great forebrain commissures and the septum pellucidum: anatomy, development and malformation. *Neuroradiology* 2010 - Jun; 52(6):447-77
2. Moore KL, Persaud TVN. The developing human: clinically oriented embryology. 1998. W.B. Saunders Company
3. Achiron R, Shlomo L, et Al. Sex- related differences in the human fetal corpus callosum: in utero ultrasonographic study. *Prenatal Diagnosis* 2001;21(2):116-120
4. Berne L. *Physiology*, 3 ed. 1995. Mosby-Year Book, Inc
5. Kasprian G, Brugger PC et Al. Assessing prenatal white matter connectivity in commissural agenesis. *Brain* 2013;136Pt 1):168-79
6. Kuker W, Mayrhofer H et Al. Malformation of the midline commissures: MRI findings in different forms of callosal dysgenesis. *Eur Radiol* 2003;13(3):598-604
7. Pilu G, Sandri F et Al. Sonography of fetal agenesis of the corpus callosum: survey of 35 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993 Sep 1;3(5):318-29.
8. Varma Tr, Lebel R. Agensis of the corpus callosum. www.thefetus.net 1994.
9. Moutard ML, Kieffer V et Al. Agensis of the corpus callosum: prenatal diagnosis and prognosis. *Childs Nerv Syst.* 2003 Aug(7-8):471-6
10. Gebarski S, Gebarski K et Al. Agensis of the corpus callosum. Sonographic features. *Radiology*, 151: 443-8

11. Lockwood C, Ghidini A et Al. Antenatal diagnosis of partial agenesis of the corpus callosum. A benign cause of ventriculomegaly. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988. 159: 184-6
12. Grogono JL. Children with agenesis of the corpus callosum. *Dev Med Child Neurol* 1968; 10:613-16
13. Jeret JS, Serur D et Al. Frequency of agenesis of the corpus callosum in the developmentally disabled population as determined by computerized tomography. *Pediatr Neurosci* 1985-86;12:101-03
14. Glass HC, Shaw GM et Al. Agenesis of the corpus callosum in California 1983- 2004: a population-based study. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2495-2500
15. Santo S, D' Antonio F et Al. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40-513-21.
16. Bamforth F, Bamforth S et Al. Abnormalities of the corpus callosum in patients with inherited metabolic diseases. *Lancet* 1988;2(451)
17. Paupe A, Bidat L et Al. Prenatal diagnosis of hypoplasia of the corpus callosum in Association with non-ketotic hyperglycemia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(6): 616-619
18. Bookstein F, Sampson P et Al. Geometric morphometrics of corpus callosum and subcortical structures in fetal-alcohol-affected brain. *Teratology* 2001;64(1):4-32
19. Friedman M, Cohen P. Agenesis of the corpus callosum as a possible sequel to maternal rubella during pregnancy. *Am. J. Dis. Child.*,7,178-185
20. Cornover P, Roessmann U. Malformational complex in an infant with intrauterine influence viral infection. *Arch. Pathol. Lab. Med*, 114, 535-8

21. Malinge G, Ben-Sira L et Al. Fetal brain imaging: a comparison between magnetic resonance imaging and dedicated neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23:333-340.
22. Blaicher W, Prayer D et Al. Magnetic resonance imaging in fetuses with bilateral moderate ventriculomegaly and suspected anomaly of the corpus callosum on ultrasound scan. *Ultraschall med* 2003 Aug;24(4):255-60
23. Manfredi R, Tognolini A et Al. Agenesis of the corpus callosum in fetuses with mild ventriculomegaly: role of MRI imaging. *Radiol Med* 2010;115:301-12
24. Sotiriadis A, Makrydimas G. Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: an integrative review. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Apr;206(4):337
25. Noguchi R, Abe K et Al. Outcomes of patients with prenatally diagnosed agenesis of the corpus callosum in conjunction with ventriculomegaly. *Arch Gynecol Obstet* 2014 Aug, 290(2):237-42
26. Swayze V, Andreasen N et Al. Developmental abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia. *Arch. Neurol.* 47,805-8
27. Tovar-Moll F, Moll J et Al. Neuroplasticity in human callosal dysgenesis: a diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex* 2007;17:531-41.
28. Edward TJ, Sherr EH et Al. Clinical, genetic and imaging findings identify new causes for corpus callosum development syndromes. *Brain* 2014 Jun;137(Pt 6):1579-613
29. Kier EL, Truwit CL et Al. The normal and Abnormal Genu of the Corpus Callosum: an evolutionary, Embryologic, Anatomic, and MR Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996 Oct; 17:1631-41
30. Contro E, Nanni M et Al. The Hippocampal commissure: a new finding at

prenatal 3D ultrasound in fetuses with isolated complete agenesis of the corpus callosum. Prenat Diagn 2015;35:1-4.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il Prof. Tullio Ghi per tutti i suoi preziosi insegnamenti, per la sua disponibilità e per il suo inesauribile entusiasmo scientifico, con il quale spero di continuare a collaborare professionalmente ed in futuro di tornare a lavorare gomito a gomito.

Ringrazio il Prof. Andrea Righini per essermi stato da guida nella realizzazione di questa tesi, fonte insaziabile di conoscenza in campo neuroradiologico fetale e pediatrico.

Michela Nanni