

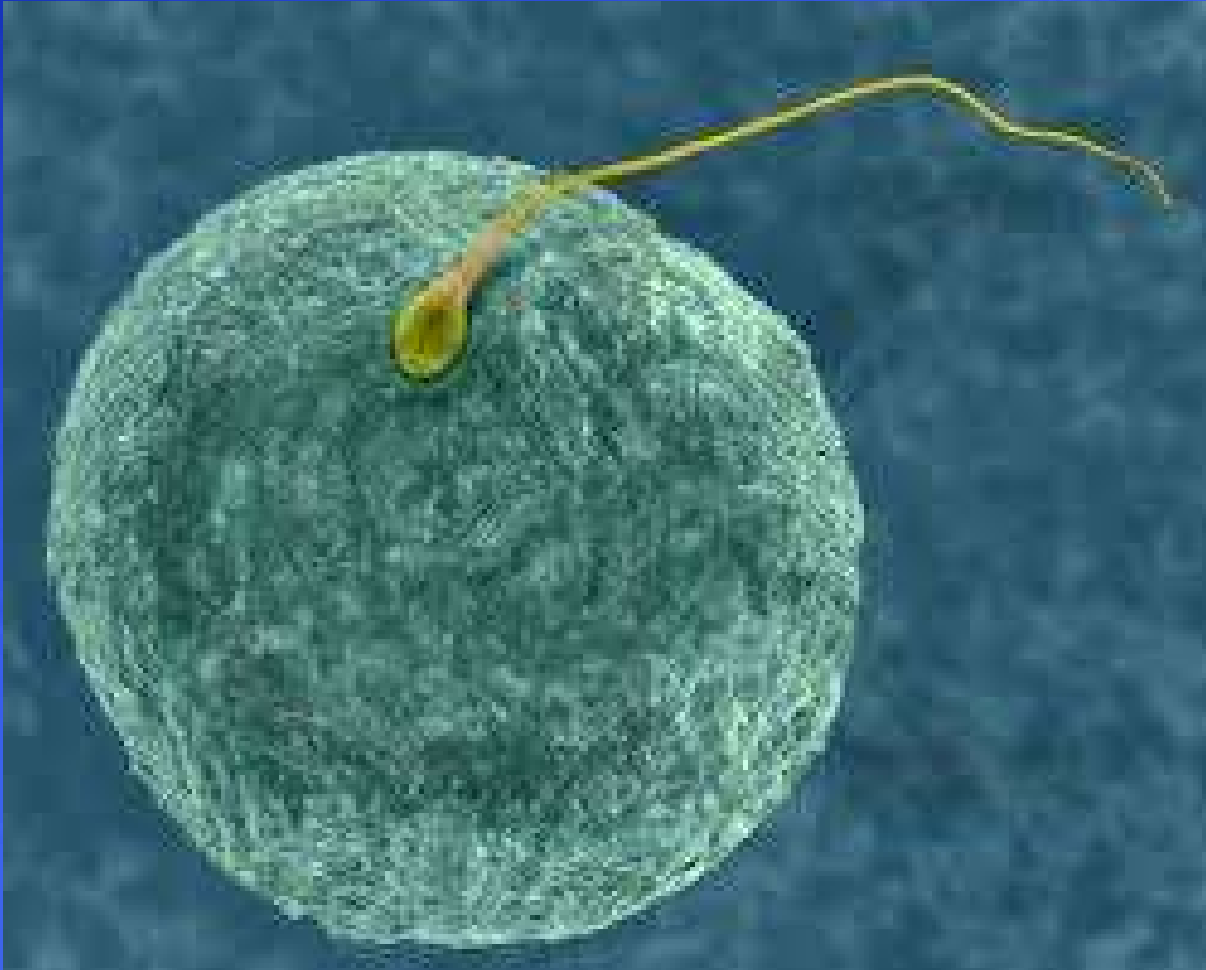
Anomalie dello sviluppo SN

ppt 2

TOLMAN 2024

Sviluppo e accrescimento
intrauterino
Anomalie di sviluppo del SNC

Storicamente 1 ovocita x 40-120 milioni/ ml di spermatozoi

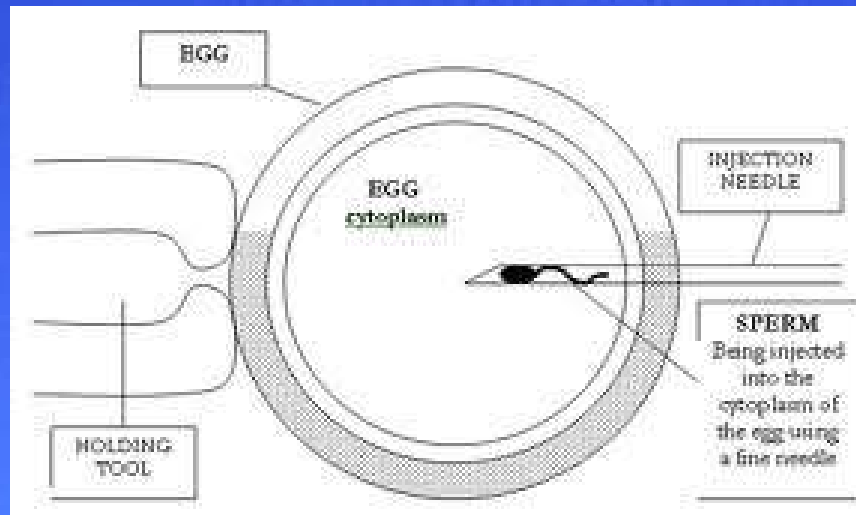
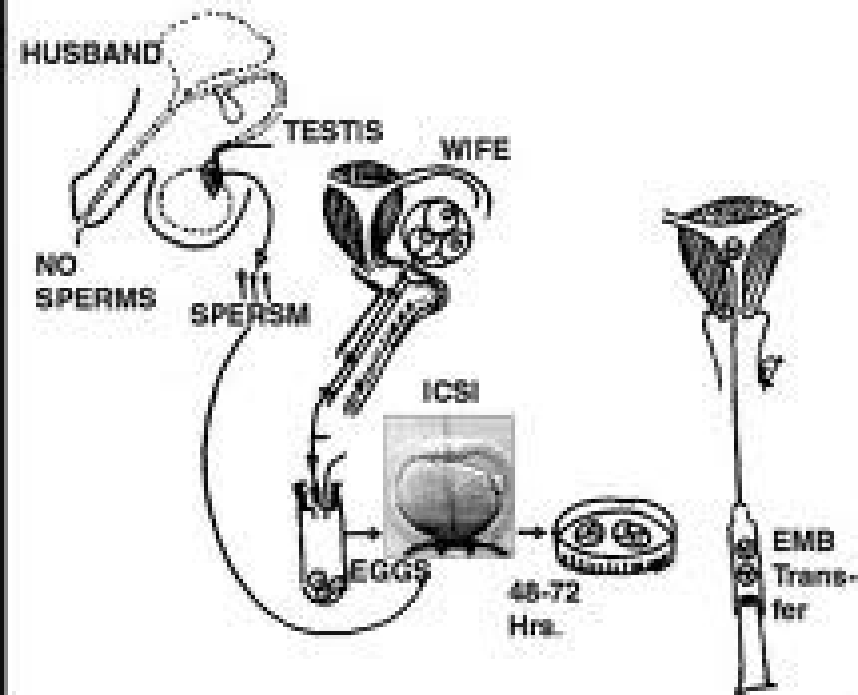


Oggi, nel mondo occidentale la conta spermatica media è 20 – 40 milioni al millilitro (valore minimo 1,5 ml)

è diminuita dell'1 – 2% all'anno rispetto ai valori ben maggiori riscontrati qualche decennio fa.

ICSI Iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo

ICSI TEST TUBE BABY



- Embriotransfer 40-72 ore



Original Article

Parental age and child growth and development: Child health check-up data

Mariko Iwayama,¹ Ryutaro Kira,¹ Naoko Kinukawa,² Yasunari Sakai,¹ Hiroyuki Torisu,¹ Masafumi Sanefuji,¹ Yoshito Ishizaki,¹ Yoshiaki Nose,² Toshimichi Matsumoto³ and Toshiro Hara¹

¹*Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, and* ²*Department of Medical Information Science, Kyushu University Hospital, and* ³*Fukuoka City Medical Association, Fukuoka, Japan*

Abstract

Background: The aim of the present study was to determine whether parental age has any influence on child health.

Methods: Well-baby check-up data at 1 month and at 12 months of age were used. The trends of parental age in association with growth measurements, incidence of physical and developmental abnormalities, occurrence of low birthweight, and maternal history of spontaneous abortion were analyzed.

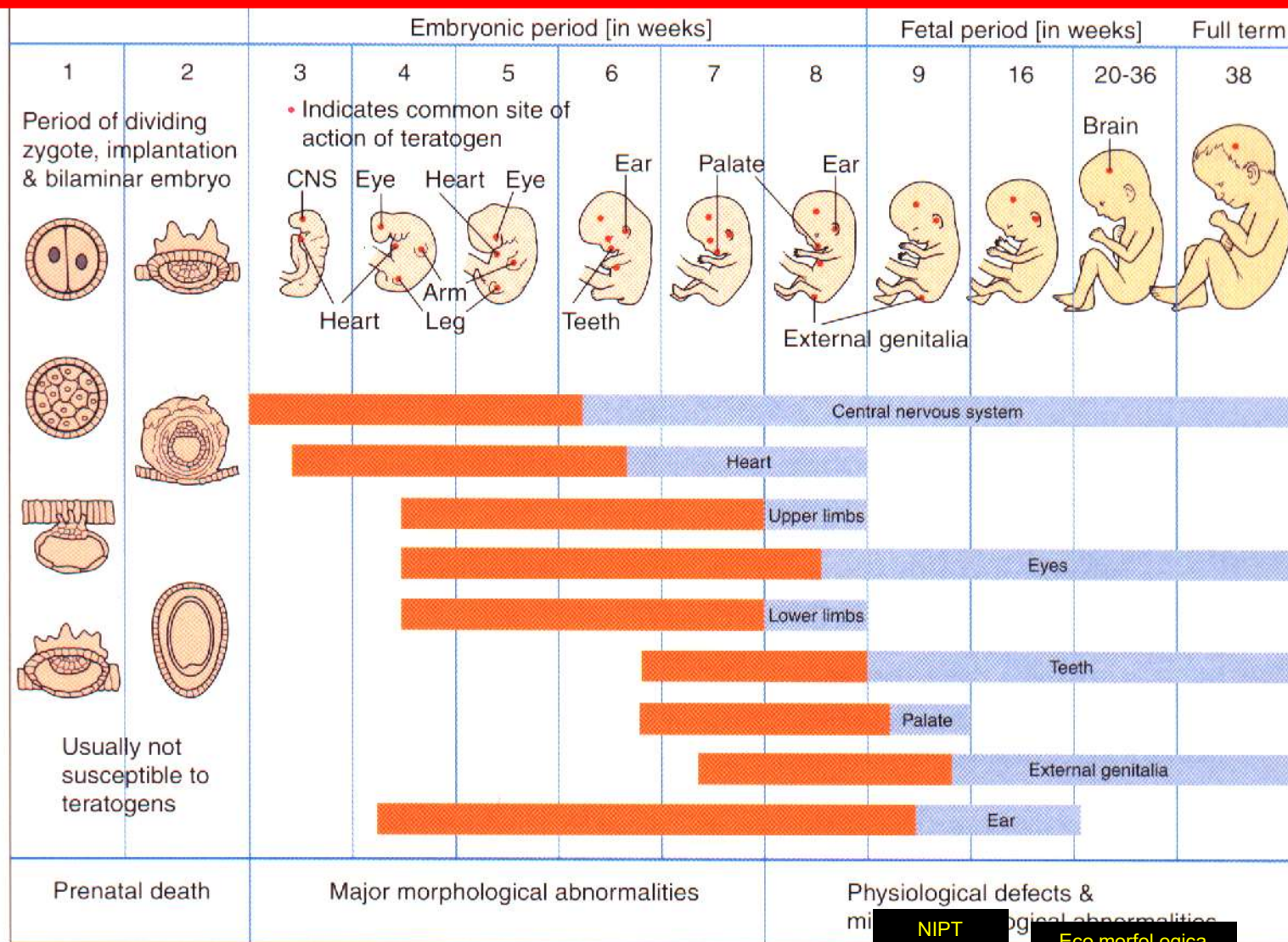
Results: Associations between increasing paternal age and incidence of psychomotor developmental delay at 12 months, increasing paternal and maternal age and increasing birthweight, and increasing parental age and higher incidence of history of spontaneous abortion were found. The incidence of low-birthweight infants was significantly decreased with increasing paternal age.

Conclusions: Not only increasing maternal age but also increasing paternal age have influences on child development and growth in the general population.



- **Stoccolma, 26 feb. 2014 - I padri che concepiscono in eta' piu' avanzata hanno maggiori possibilità di mettere al mondo figli con problemi psichiatrici e accademici di quanto sinora ipotizzato. La scoperta arriva da una ricerca condotta dal Karolinska Institute e dall'Indiana University che ha analizzato un 'data set' molto ampio che ha coinvolto tutte le persone nate in Svezia dal 1973 al 2001.**
- **Dai risultati è emersa una forte associazione tra padri piu' adulti e figli con rischi maggiori di sviluppare malattie psichiatriche e problemi educativi. Tra i disturbi: autismo, disturbo bipolare, sindrome da deficit di attenzione e iperattività, schizofrenia, tendenza al suicidio e propensione all'abuso di sostanze.**

- Oltre a difficoltà accademiche come voti scadenti, bassi livelli di istruzione e ridotti punteggi nei test per il quoziente intellettivo.
- Rispetto a un bambino nato da un padre di 24 anni, un figlio nato da un padre di 45 ha un rischio aumentato
- venticinque volte in più di sviluppare un disturbo bipolare***
- 13 volte in più di soffrire di sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)
- 3,5 volte in più di sviluppare autismo
- 2,5 volte in più di essere vittima di tendenze suicide e abuso di sostanze
- due volte in più di sviluppare un disturbo psicotico
- L'incremento del rischio è risultato in crescita diretta con l'età paterna. La ricerca è stata pubblicata su 'Jama' Psychiatry
- *** Ridimensionamento della prevalenza del disturbo nella popolazione generale in età evolutiva



NIPT
10^o seg

Eco morfol.ogica
19-21 seg

Critical periods of development (dark shaded areas denote highly sensitive periods). (reproduced from Moore & Persaud¹³ with permission.)

	VILLOCENTESI	AMNIOCENTESI	FUNICOLOCENTESI
Epoca (settimane)	10-12	15-17	> 18°
Regime	Ambulatoriale	Ambulatoriale	Breve, day hospital
Preparazione della paziente	Nessuna. Necessario il gruppo sanguigno.	Nessuna. Necessario il gruppo sanguigno.	Nessuna. Necessario il gruppo sanguigno.
Tessuto analizzato	Trofoblasto	Liquido amniotico	Sangue
Tecnica di laboratorio	1) Indagini citogenetiche: dirette e dopo coltura cellulare 2) Analisi del DNA	Indagini citogenetiche dopo coltura cellulare	1) Indagini citogenetiche dopo coltura dei linfociti 2) Analisi sierologiche, ematologiche ecc. (casi specifici)
Tempi medi di risposta	1) Indagini citogenetiche: 3 giorni con tecnica diretta; 3 settimane con coltura 2) DNA: 2-3 settimane	3 settimane (possibile esito parziale in 2-3 giorni con FISH)	1) Indagini citogenetiche: 3-5 giorni 2) Altre analisi: variabile in rapporto al tipo
Rischi di aborto (%)	0,5 - 2	0,5 - 1	2 - 3*

ACTUAL SIZE: 0.1- 0.15 mm



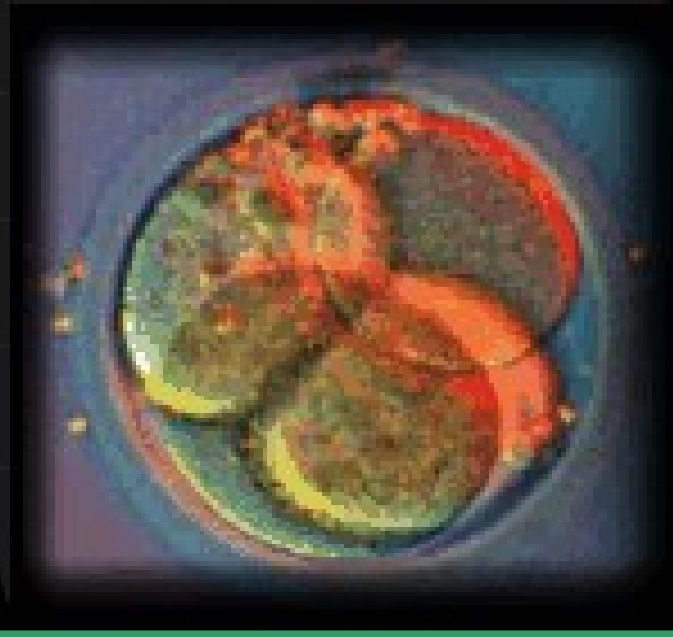
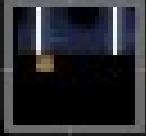
1 giorno post-fec
0.1 - 0.15 mm

Zigote

Fertilizzazione

- 1 ovocita secondario , 30 milioni di spermatozoi (anni 70 ca 40-120 milioni
- Migrazione spermatozoi 10 ore
- Perforazione della zona pellucida 20 minuti
- Ovocita : espulsione del secondo corpo polare
- Formazione dello zigote

ACTUAL SIZE: 0.1- 0.2 mm.



0.1 - 0.2 mm
1.5 - 3 gg post-fec

Morula

- Lo zigote inizia la divisione cellulare (blastomeri) ogni 20 ore
- Ogni blastomero va riducendo progressivamente le proprie dimensioni
- Quando sono formate 16 cellule = morula che lascia le Tube di Falloppio e raggiunge in 2-3 gg la cavità uterina

ACTUAL SIZE: 0.1- 0.2 mm



TROFOBLASTO



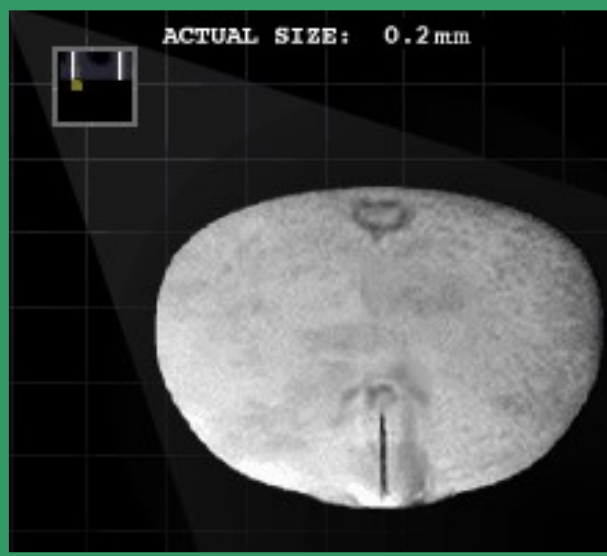
0.1 - 0.2 mm
4 gg. post-fec

EMBRIOBLASTO

Blastocisti

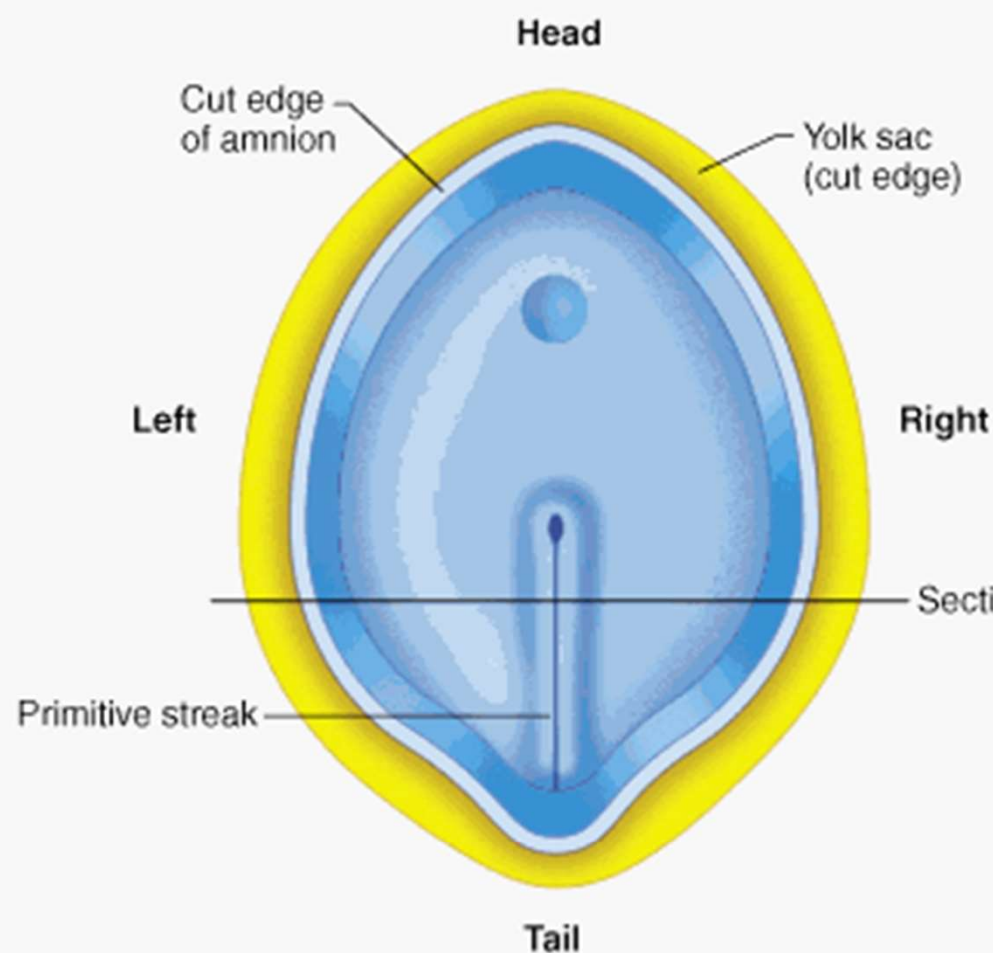
- La morula entra nella cavità uterina
- Al suo centro si forma una cavità (blastocoele)
- Blastocisti
- Le cellule all'interno della cavità si appiattiscono, mentre la zona pellucida rimane delle stesse dimensioni
- Si sono formati due tipi di cellule.
- Trofoblasto sul versante esterno
- Embrioblasto su quello interno

Gastrula - formazione dei villi coriali

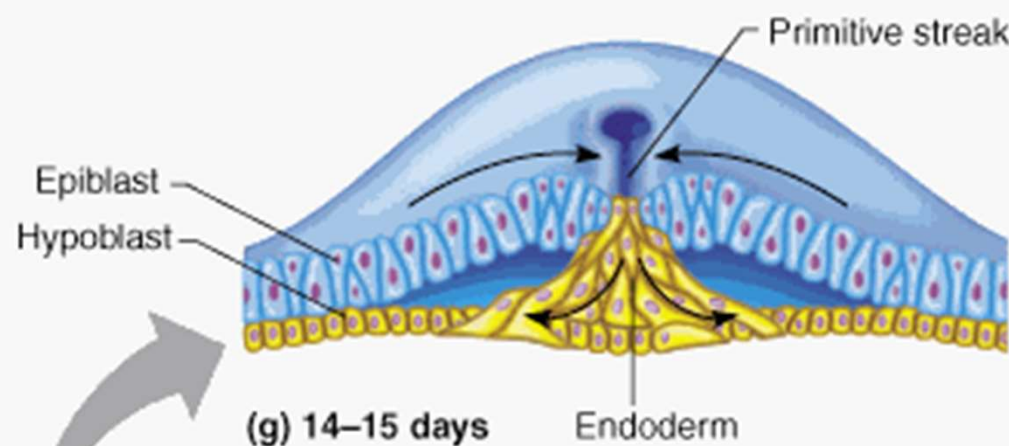


0.2 mm
13 gg.post-FEC

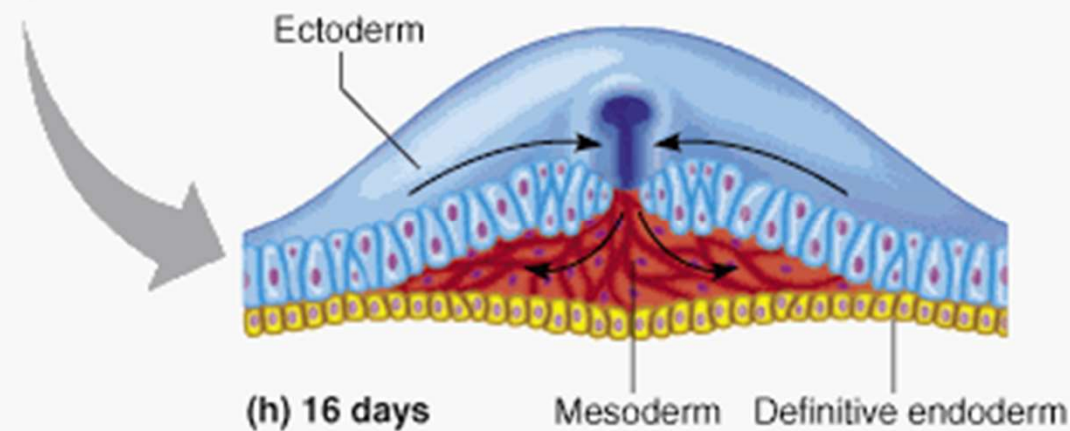
- Villi coriali della placenta in formazione la ancorano all'utero
- Inizio della vascolarizzazione della "placenta" che circonda l'embrione
- Il sacco vitellino comincia a produrre cellule ematopoietiche
- L'embrione risulta attaccato con un gambo (futuro c. ombelicale) alla placenta in fase di sviluppo
- **Compare una sottile linea sulla superficie del disco embrionario il solco primitivo**
- Questo solco; futuro asse dell'embrione e sancisce l'inizio della gastrulazione che darà luogo alla formazione dei tre foglietti ecto meso endoderma



(f) Bilayered embryonic disc, superior view



(g) 14-15 days



(h) 16 days

Placca neurale

ACTUAL SIZE: 1.0-1.5mm



1.0 - 1.5 mm
17-19 gg. post-fec.

ACTUAL SIZE: 1.5-2.5mm



- L'ectoderma si ispessisce a formare la placca neurale
- I bordi si rialzano a formare la doccia neurale.

Neuroembriologia e programmazione genetica

L'integrazione della embriologia classica con i dati desunti dagli studi di genetica molecolare consente di spiegare le sequenze spazio-temporali che stanno alla base dello sviluppo del sistema nervoso e delle sue malformazioni o anomalie funzionali responsabili di problematiche del neurosviluppo e di patologia psichiatrica

● Interazione dei geni o dei loro prodotti trascrizionali determina i processi di differenziazione

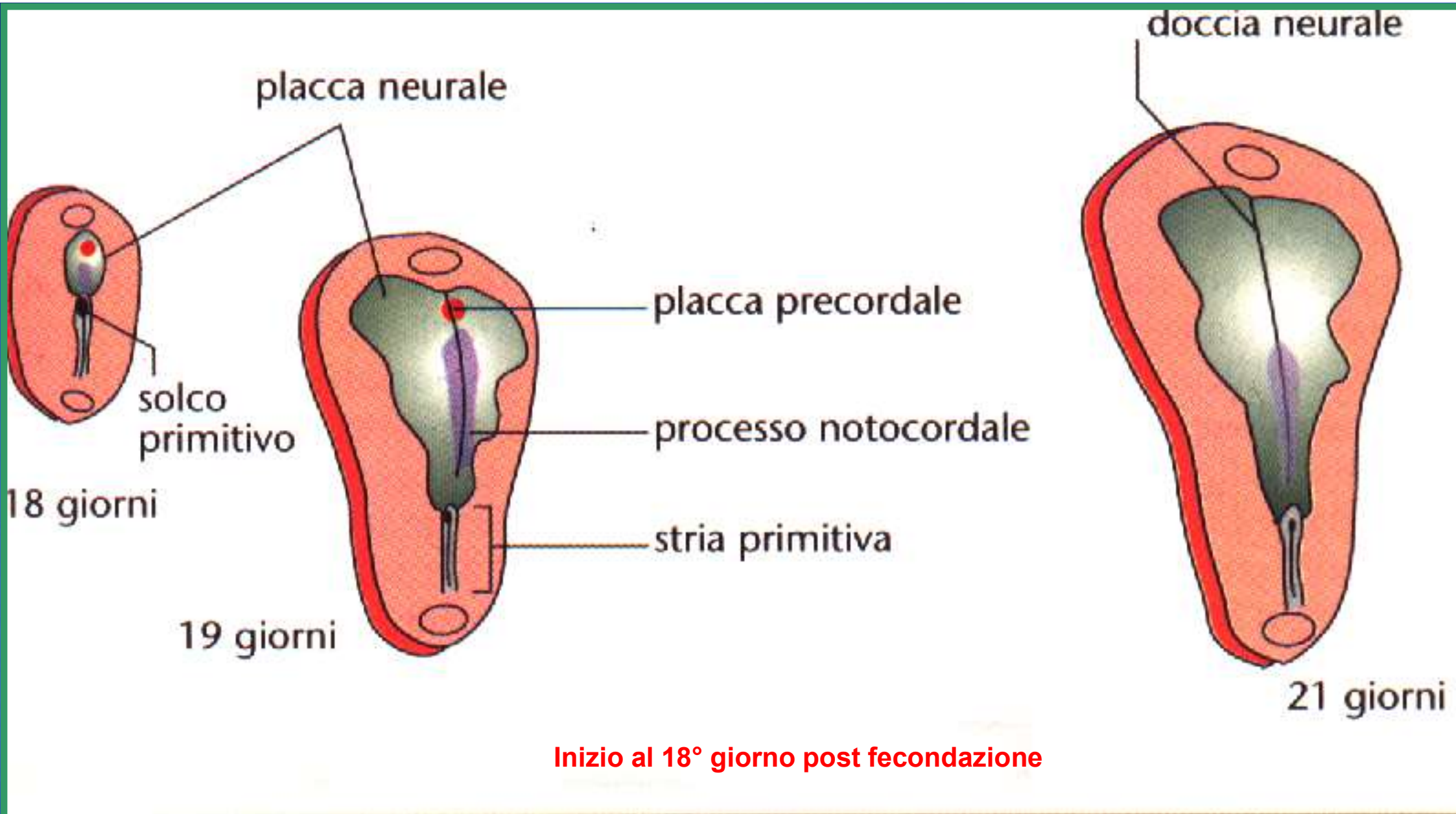
● I geni nell'embrione possono essere espressi solo transitoriamente o per tutto il corso della vita

● **A sviluppo completo mantengono in determinati ceppi cellulari la propria identità e possono fornire anche chiavi interpretative di patologie degenerative del S.N. maturo**

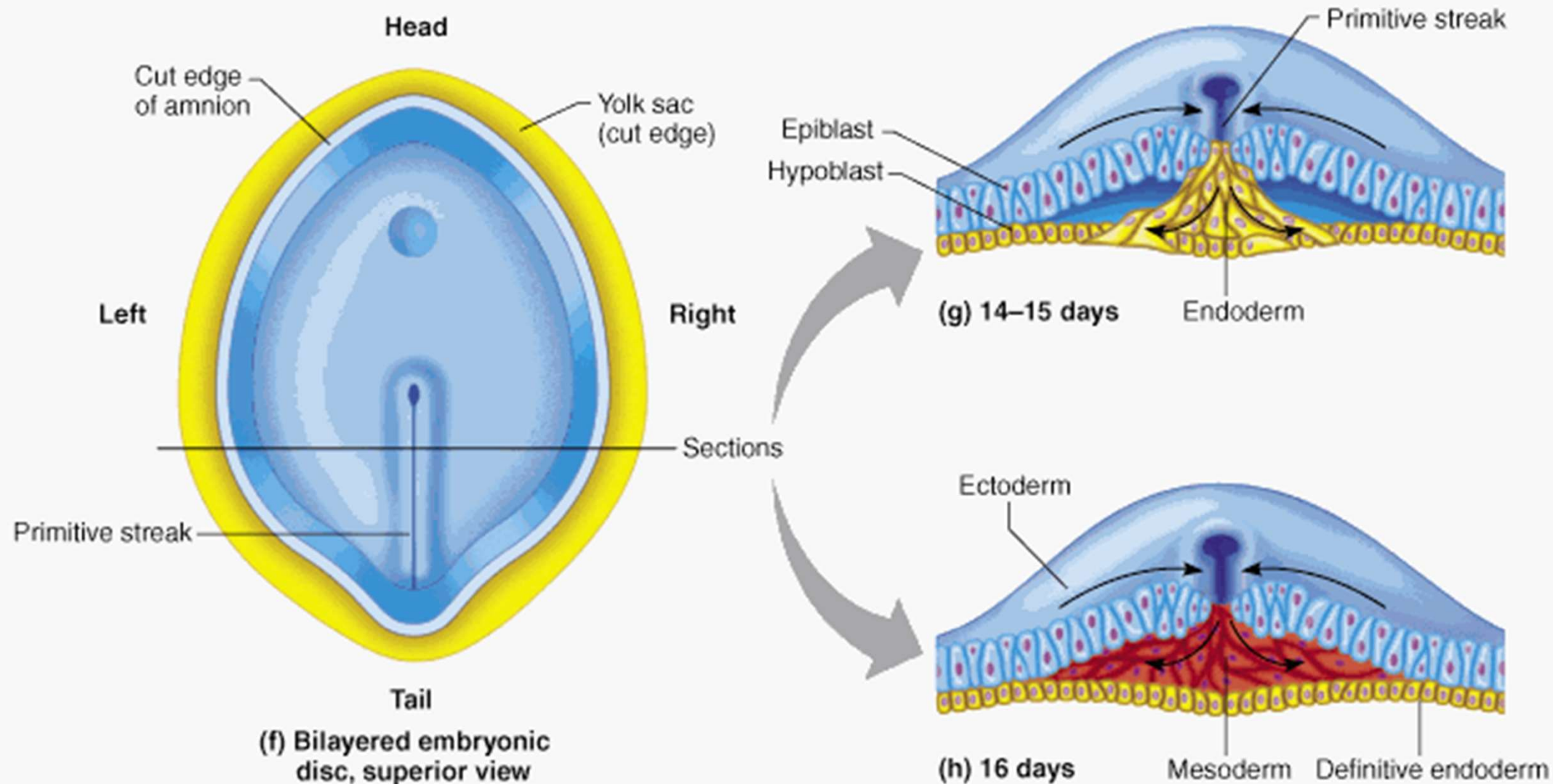
● Classificazione tradizionale in categorie di anomalie strutturali (neurogenesi –migrazione cellulare proiezione assonale-sinaptogenesi)

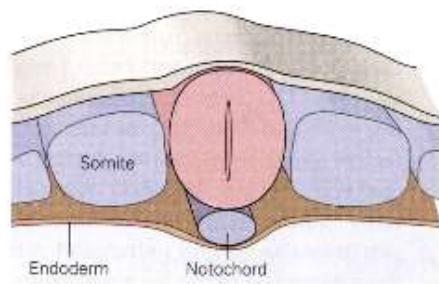
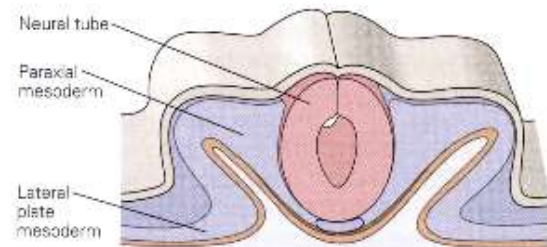
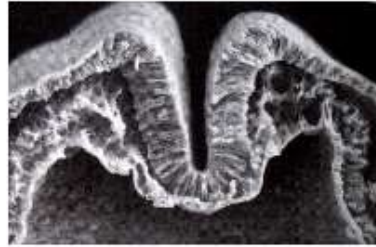
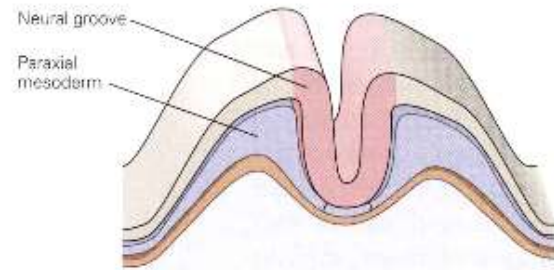
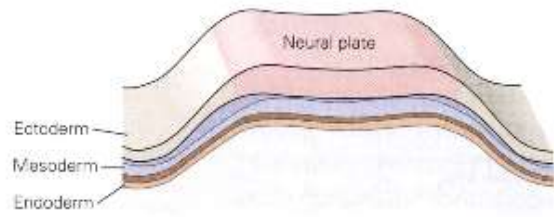


● Comprensione di meccanismi preprogrammati che consentono una progressione dello sviluppo con una sovrapposizione di vari processi



Inizio al 18° giorno post fecondazione



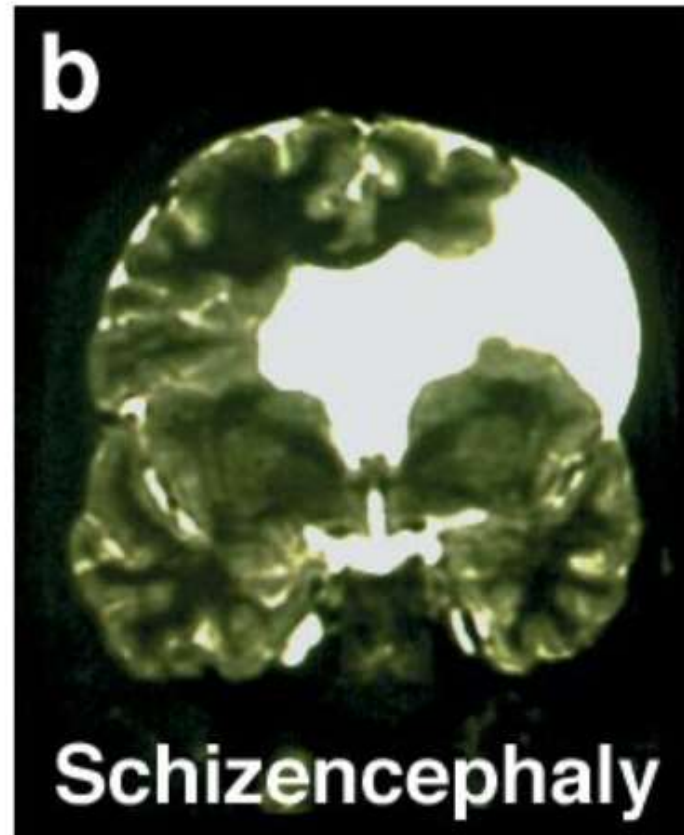
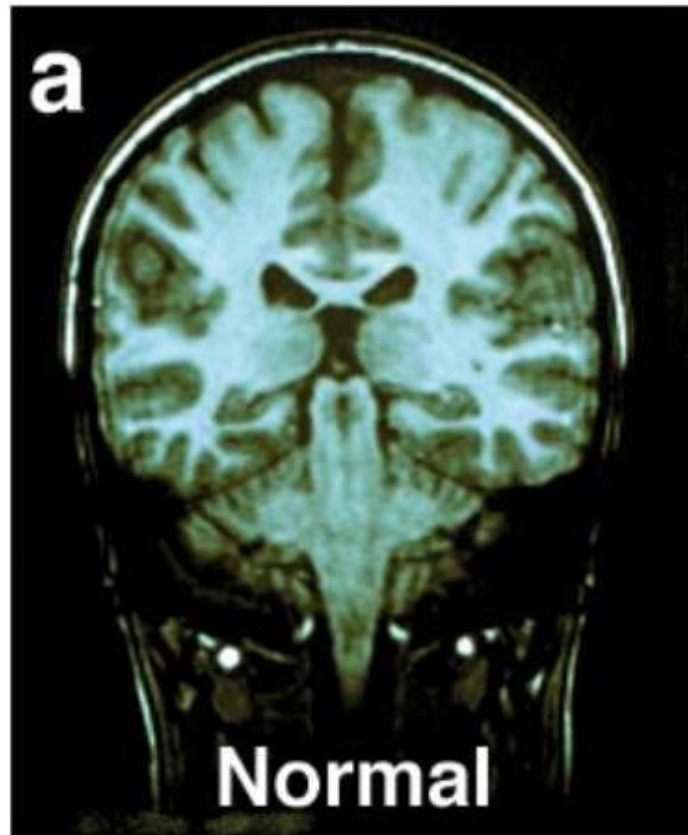


Esempi di geni coinvolti nella morfogenesi del SNC

Gene coinvolto	Regione	Funzione	Malformazione
Doublecortin	Telencefalo	Migrazione neuroblasti	<i>Eterotopia banda Doppia corteccia Lissencefalia</i>
EMX2	Telencefalo	Migrazione neuroblasti	<i>Schizencefalia</i>
Filamina 1	Telencefalo	Migrazione neuroblasti	<i>Eterotopia laminare X linked dominante</i>
Hex3	Prosencefalo	folato-dipendente	<i>Displasia setto-ottica</i>
L1CAM	Mesencefalo Telencefalo	Formazione acquedotto	<i>Idrocefalo X L Emimegalencefalia</i>
LIS1	Corteccia	Migrazione neuroblasti	<i>Lissencefalia</i>
Shh (Sonic Hedgehog)	Notocorda, piatto neurale	Ventralizzazione prosencefalo	<i>Oloprosoencefalia</i>

Gene coinvolto	Funzione	Patologia
Neurolignina 3-4 (NLGN3-4)	Formazione di connessioni	Autismo
ENGRAILED 2 (EN2)	Regionalizzazione del cervello posteriore	Autismo
LG1	Formazione di connessioni	Epilessia

Mutazioni del gene *Emx2* determinano una forte riduzione della corteccia cerebrale nell'uomo



Simeone/Boncinelli (1996) Nature Genetics 12, 94-96

Gene

Gene ▾

Advanced

Full Report ▾

Send to: ▾

EN2 engrailed homeobox 2 [*Homo sapiens* (human)]

Gene ID: 2020, updated on 9-Apr-2017

Summary

Official Symbol EN2 provided by [HGNC](#)

Official Full Name engrailed homeobox 2 provided by [HGNC](#)

Primary source [HGNC:HGNC:3343](#)

See related [Ensembl:ENSG00000164778](#) [MIM:131310](#); [Vega:OTTHUMG00000151354](#)

Gene type protein coding

RefSeq status REVIEWED

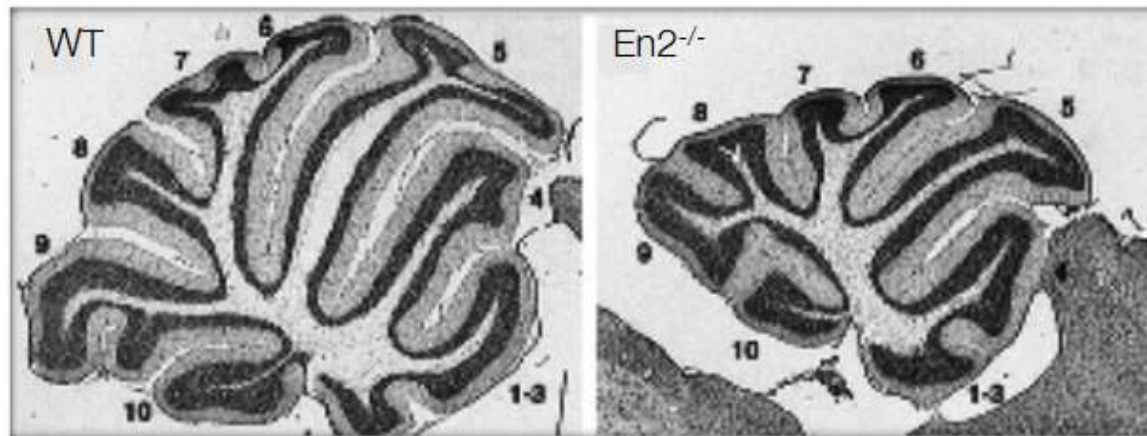
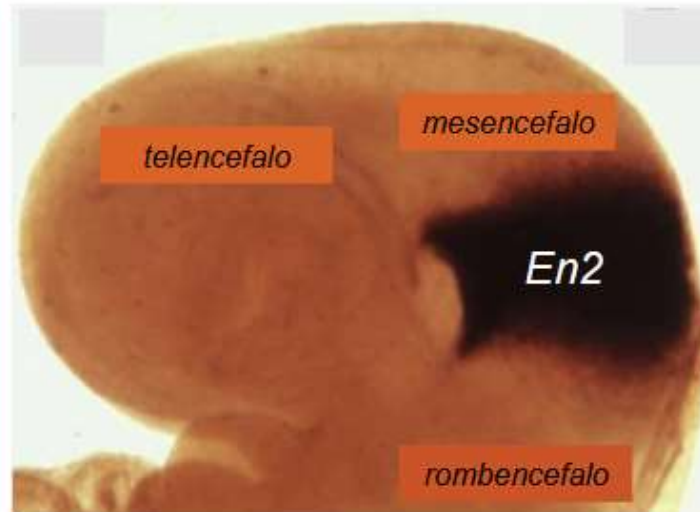
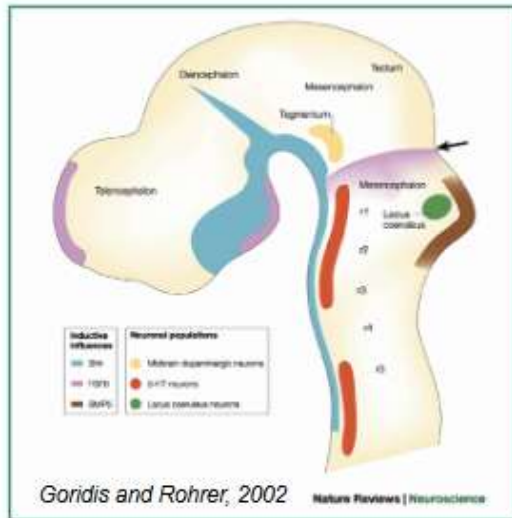
Organism [Homo sapiens](#)

Lineage Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Hominidae; Homo

Summary Homeobox-containing genes are thought to have a role in controlling development. In *Drosophila*, the 'engrailed' (en) gene plays an important role during development in segmentation, where it is required for the formation of posterior compartments. Different mutations in the mouse homologs, En1 and En2, produced different developmental defects that frequently are lethal. The human engrailed homologs 1 and 2 encode homeodomain-containing proteins and have been implicated in the control of pattern formation during development of the central nervous system. [provided by RefSeq, Jul 2008]

Orthologs [mouse](#) [all](#)

Il gene Engrailed 2 (En2) determina la formazione del cervelletto



Support for the Homeobox Transcription Factor Gene *ENGRAILED 2* as an Autism Spectrum Disorder Susceptibility Locus

Rym Benayed,^{1,2,*} Neda Gharani,^{4,*} Ian Rossman,² Vincent Mancuso,¹ Gloria Lazar,¹ Silky Kamdar,¹ Shannon E. Bruse,⁴ Samuel Tischfield,¹ Brett J. Smith,⁴ Raymond A. Zimmerman,⁴ Emanuel DiCicco-Bloom,² Linda M. Brzustowicz,^{3,4} and James H. Millonig^{1,2,4}

Transl Psychiatry. 2013 Feb 19;3:e232. doi: 10.1038/tp.2013.8.

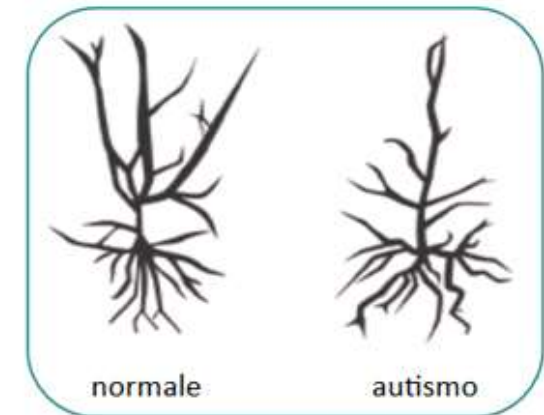
Complex epigenetic regulation of engrailed-2 (EN-2) homeobox gene in the autism cerebellum.

James SJ¹, Shpyleva S, Melnyk S, Pavliv O, Pogribny IP.

⊕ Author information

Abstract

The elucidation of epigenetic alterations in the autism brain has potential to provide new insights into the molecular mechanisms underlying abnormal gene expression in this disorder. Given strong evidence that engrailed-2 (EN-2) is a developmentally expressed gene relevant to cerebellar abnormalities and autism, the epigenetic evaluation of this candidate gene was undertaken in 26 case and control post-mortem cerebellar samples. Assessments included global DNA methylation, EN-2 promoter methylation, EN-2 gene expression and EN-2 protein levels. Chromatin immunoprecipitation was used to evaluate trimethylation status of histone H3 lysine 27 (H3K27) associated with gene downregulation and histone H3 lysine 4 (H3K4) associated with gene activation. The results revealed an unusual pattern of global and EN-2 promoter region DNA hypermethylation accompanied by significant increases in EN-2 gene expression and protein levels. Consistent with EN-2 overexpression, histone H3K27 trimethylation mark in the EN-2 promoter was significantly decreased in the autism samples relative to matched controls. Supporting a link between reduced histone H3K27 trimethylation and increased EN-2 gene expression, the mean level of histone H3K4 trimethylation was elevated in the autism cerebellar samples. Together, these results suggest that the normal EN-2 downregulation that signals Purkinje cell maturation during late prenatal and early-postnatal development may not have occurred in some individuals with autism and that the postnatal persistence of EN-2 overexpression may contribute to autism cerebellar abnormalities.



[The cerebellum as a major player in motor disturbances related to Autistic Syndrome Disorders].

[Article in French]

Jaber M¹.

+ Author information

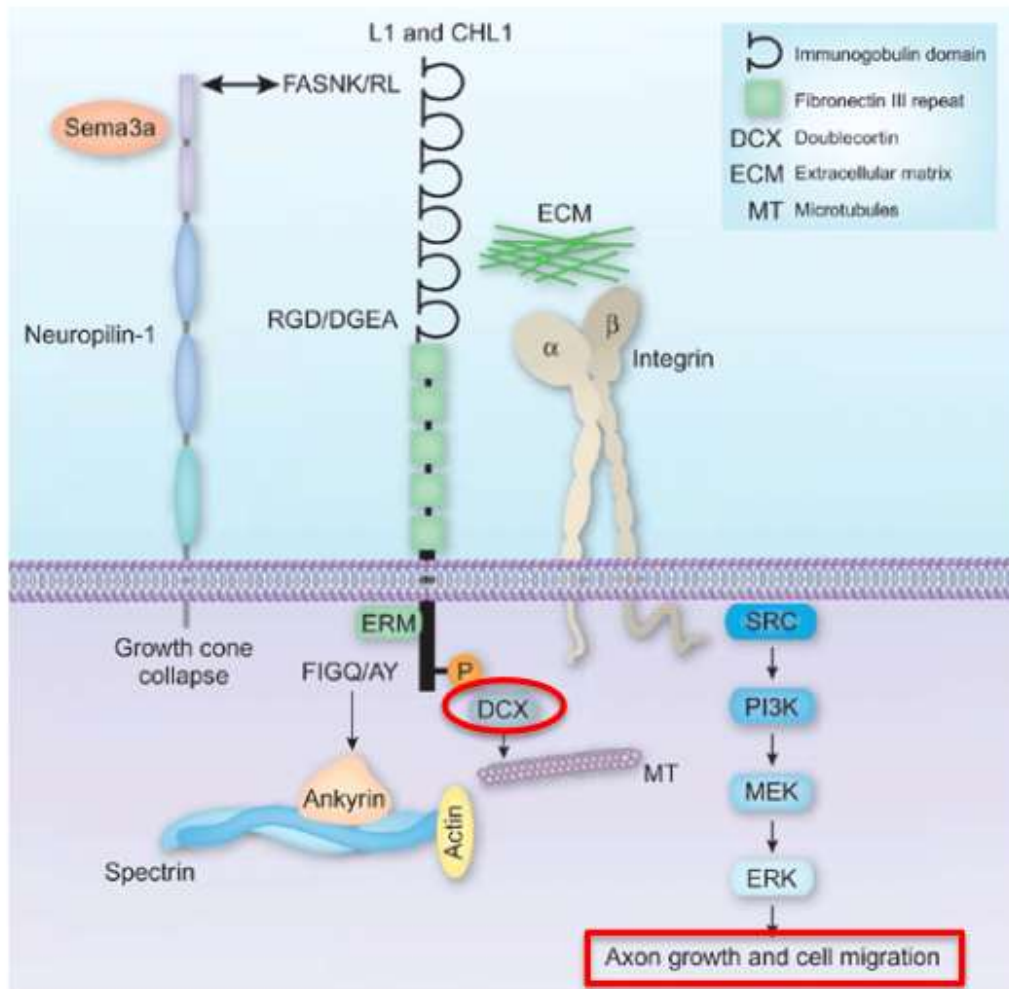
Abstract

SCIENTIFIC BACKGROUND: Autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders associated with disturbances in communication, social interactions, cognition and affect. ASD are also accompanied by complex movement disorders, including ataxia. A special focus of recent research in this area is made on the striatum and the cerebellum, two structures known not only to control movement but also to be involved in cognitive functions such as memory and language. Dysfunction within the motor system may be associated with abnormal movements in ASD that are translated into ataxia, abnormal pattern of righting, gait sequencing, development of walking, and hand positioning. This line of study may generate new knowledge and understanding of motor symptoms associated with ASD and aims to deliver fresh perspectives for early diagnosis and therapeutic strategies against ASD.

AIMS OF THE REVIEW: Despite the relative paucity of research in this area (compared to the social, linguistic, and behavioural disturbances in ASD), there is evidence that the frontostriatal motor system and/or the cerebellar motor systems may be the site of dysfunction in ASD. Indeed, the cerebellum seems to be essential in the development of basic social capabilities, communication, repetitive/restrictive behaviors, and motor and cognitive behaviors that are all impaired in ASD. Cerebellar neuropathology including cerebellar hypoplasia and reduced cerebellar Purkinje cell numbers are the most consistent neuropathologies linked to ASD. The functional state of the cerebellum and its impact on brain function in ASD is the focus of this review. This review starts by recapitulating historical findings pointing towards an implication of the cerebellum, and to a lesser extent the basal ganglia structures, in TSA. We then detail the structure/function of the cerebellum at the regional and cellular levels before describing human and animal findings indicating a role of the cerebellum and basal ganglia in ASD.

HUMAN AND ANIMAL FINDINGS: Several studies have attempted to identify the nature of the motor system dysfunction in ASD, and it became apparent that the motor fronto-striatal and cerebellar systems are major sites of dysfunction in this psychiatric illness. Anomalies in these structures have been revealed both at the anatomical and functional levels in human patients as well as in animal models. These models are obtained by manipulation of genes that are often implicated in glutamate transmission, by lesions of brain structures among which the cerebellum, by pharmacological treatment with drugs such as the Valproate or by maternal infections with bacterial membrane extracts of double stranded RNA mimicking a viral infection.

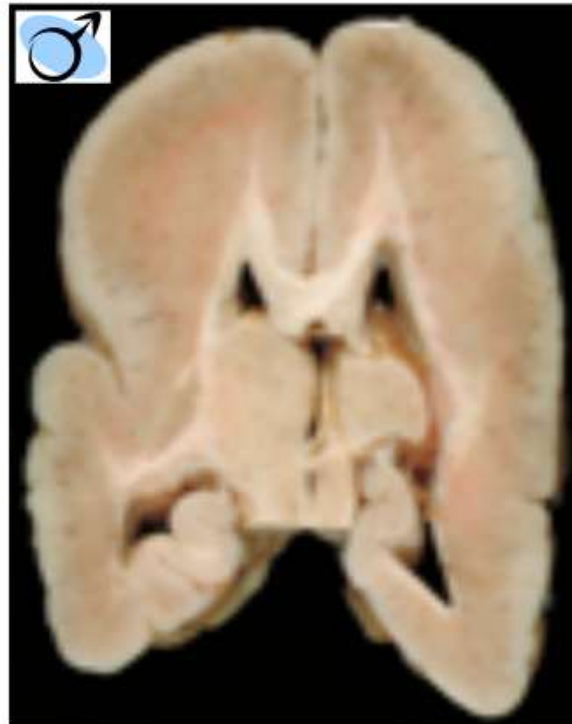
CONCLUSION: The "cognitive approach" has dominated ASD research for three decades and led to the design of interventional strategies, which have yielded satisfactory results. Nevertheless, new approaches and alternative hypotheses on the aetiology and diagnosis of ASD are needed. Research focused on motor rather than psychiatric symptoms may have a greater potential to elucidate the neurobiological basis of ASD.



Doublecortin è una proteina associata ai microtubuli, implicata nella migrazione delle cellule nervose

Mutazioni di DCX determinano anomalità nel citoscheletro dei neuroni che migrano, e quindi alterano la struttura degli emisferi cerebrali

Doublecortin (DCX) e malformazioni corticali

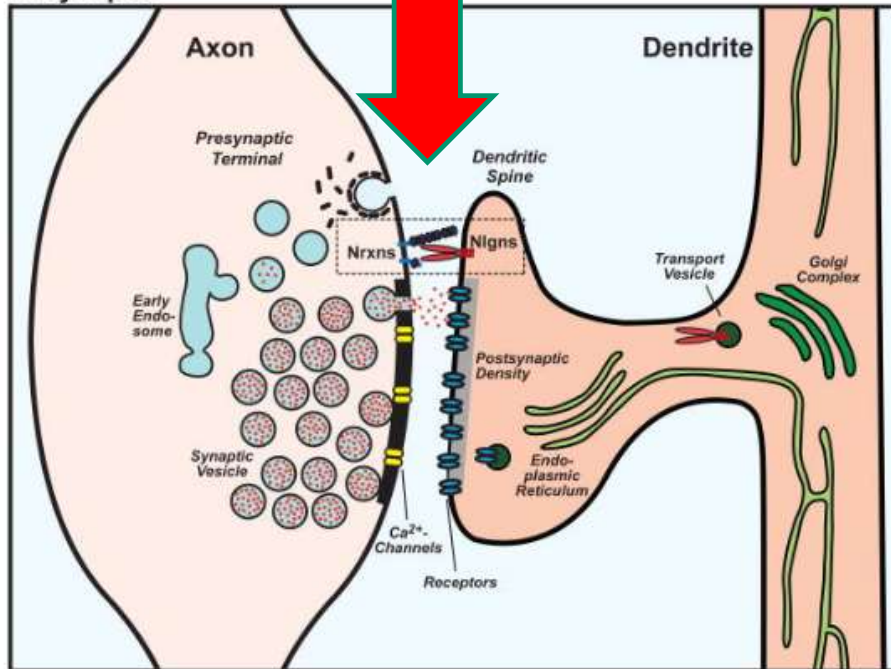


MASCHI. Lissencefalia legata al cromosoma X (assenza circonvoluzioni)

FEMMINE. Fenotipo cellulare a mosaico: alcuni neuroni portano la mutazione, altri no → malformazione corticale meno severa (eterotopia subcorticale a banda)

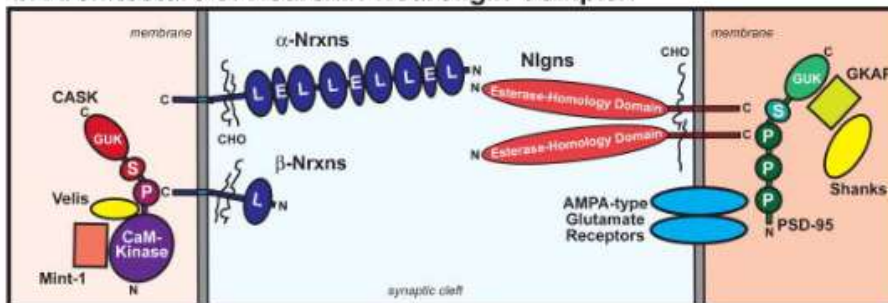
Neuroligine e formazione delle sinapsi

a. Synapse



Le neuroligine (NLGNs) sono proteine implicate nella formazione dei contatti (sinapsi) tra le cellule nervose

b. Architecture of Neurexin-Neuroligin Complex



Sono “proteine di adesione cellulare” che interagiscono con altre proteine chiamate neurexine (NRXNs)

Neuroline ed autismo

HAL Archives Ouvertes-France

Author Manuscript

Accepted for publication in a peer reviewed journal.



HAL-AO Author Manuscript

Published in final edited form as:

Nat Genet. 2003 May ; 34(1): 27-29.

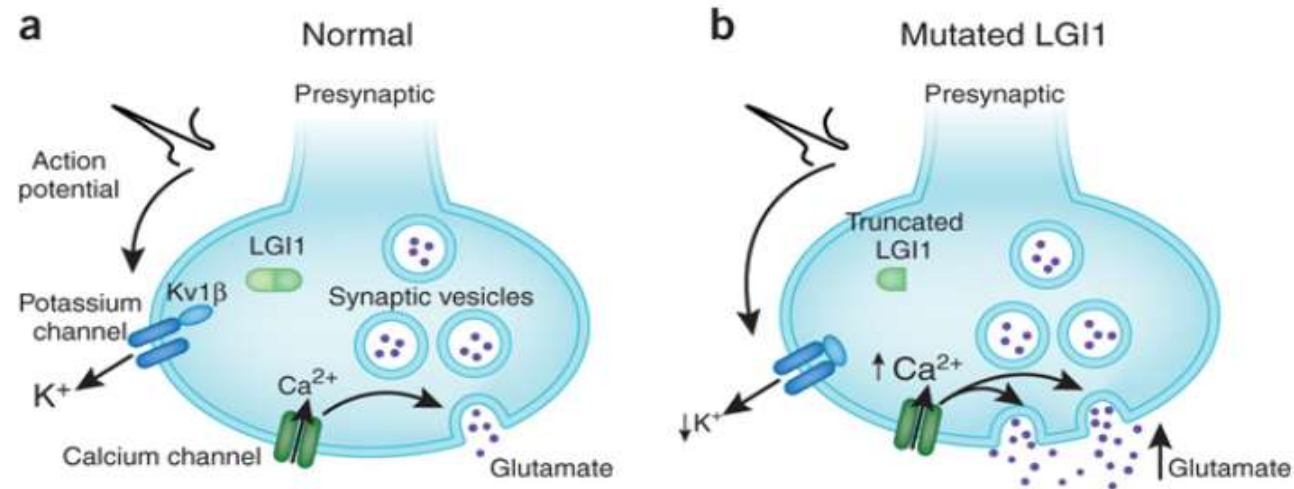
Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism

Stéphane Jamain¹, Hélène Quach¹, Catalina Betancur², Maria Råstam³, Catherine Colineaux^{4,2}, I Carina Gillberg³, Henrik Söderström³, Bruno Giros², Marion Leboyer^{2,5}, Christopher Gillberg^{3,6}, Thomas Bourgeron^{1,*}, and Paris Autism Research International Sibpair (PARIS) Study

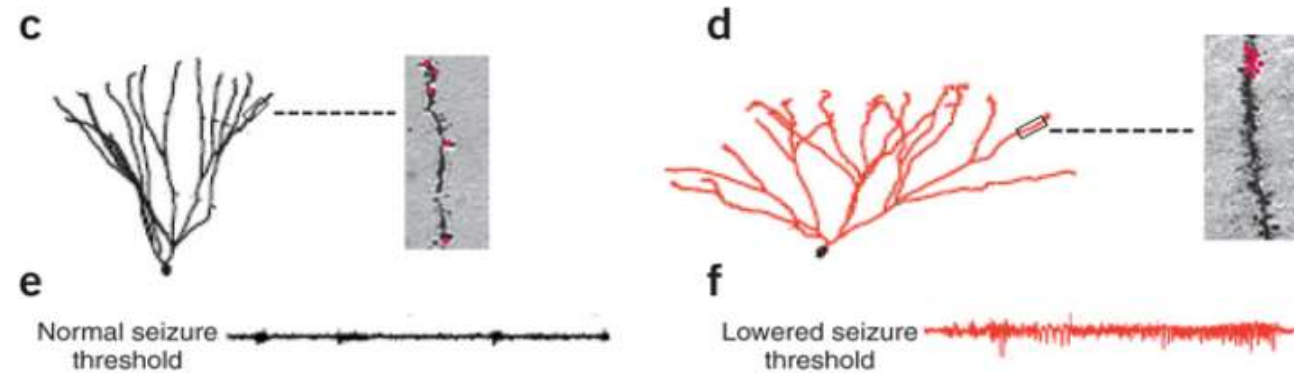
Mutazioni della neuroline 3 e 4 sono associate all'autismo

LGI-1 e epilessia

La proteina LGI-1 regola l'eccitabilità delle cellule nervose



La mutazione di LGI-1 determina un aumento del numero di connessioni eccitatorie



Autosomal dominant lateral temporal epilepsy (ADLTE): absence of chromosomal rearrangements in LGI1 gene.

Manna I¹, Mumoli L², Labate A³, Citrigno L¹, Ferlazzo E⁴, Aguglia U⁴, Quattrone A³, Gambardella A⁵.

⊕ Author information

Abstract

Mutations of leucine-rich, glioma inactivated 1 (LGI1) gene are found in about half of the families with autosomal dominant lateral temporal epilepsy (ADLTE). More recently a LGI1 heterozygous microdeletion was found in a single ADLTE family, suggesting that submicroscopic chromosomal abnormalities should be investigated in cases negative for LGI1 mutations. This study examines whether microdeletions and duplications of the LG1 gene occurred in eight ADLTE families and 20 sporadic patients that were negative for LGI1 mutations. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) was applied to detect potential deletions and duplications of LGI1 gene. In all patients, MLPA analysis did not reveal any pathogenic changes in the LGI1 gene. Chromosomal rearrangements involving the LGI1 gene were not identified in our series of familial or sporadic LTE. These results further illustrate the considerable genetic heterogeneity for ADLTE, despite the relatively homogeneous clinical picture. There are as yet undiscovered mechanisms underlying ADLTE.

Copyright © 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

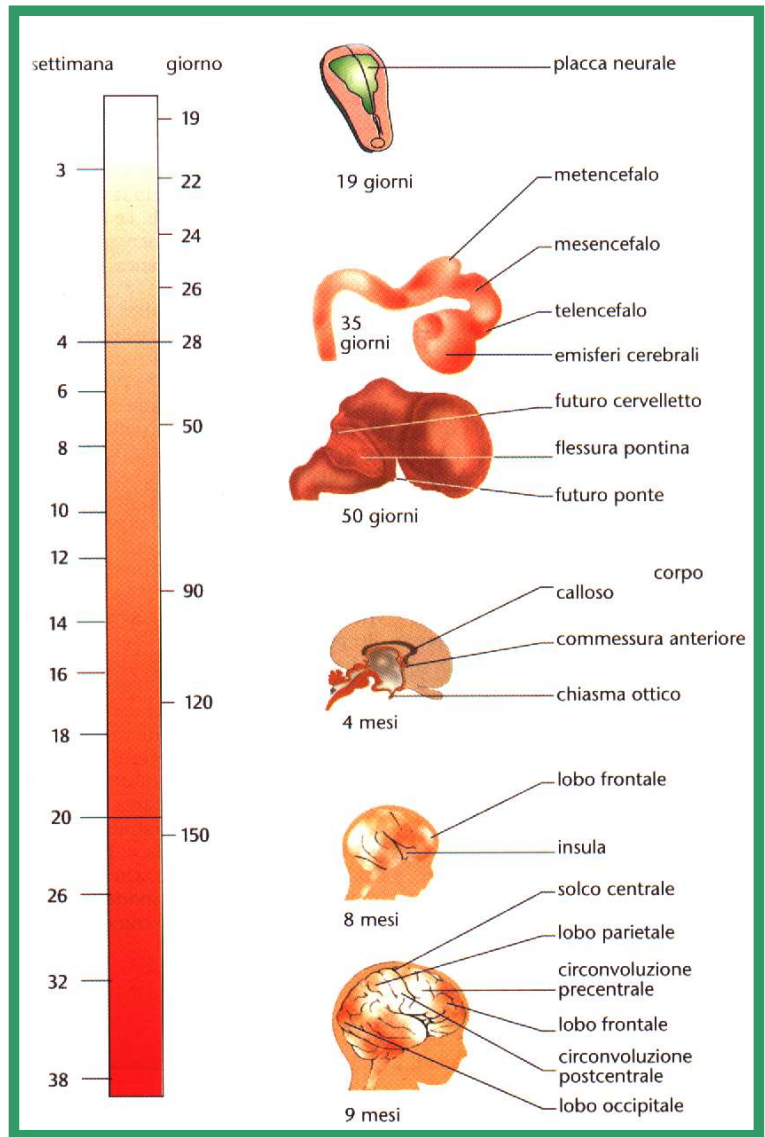
- Autosomal dominant lateral temporal epilepsy (ADLTE) is an inherited epilepsy syndrome with typical onset in adolescence or early adulthood, although age of onset may vary greatly.
- In 50% of the cases, the condition is related to a mutation in the LGI1 gene.
- ADLTE patients can present focal seizures associated with auditory stimuli triggers, originating from the lateral temporal lobe cortex, occasionally becoming generalized.
- Auditory auras, related to this part of the brain, are common.
- Additionally, other types of non-auditory auras may appear.

Autosomal dominant lateral temporal epilepsy (ADLTE): novel structural and single-nucleotide LGI1 mutations in families with predominant visual auras.

Dazzo E¹, Santulli L², Posar A³, Fattouch J⁴, Conti S³, Lodén-van Straaten M⁵, Mijalkovic J⁵, De Bortoli M⁶, Rosa M⁶, Millino C⁷, Pacchioni B⁷, Di Bonaventura C⁴, Giallonardo AT⁴, Striano S², Striano P⁸, Parmeggiani A³, Nobile C⁹.

PURPOSE: Autosomal dominant lateral temporal epilepsy (ADLTE) is a genetic focal epilepsy syndrome characterized by prominent auditory or aphasic symptoms. Mutations in LGI1 account for less than 50% of ADLTE families. We assessed the impact of LGI1 microrearrangements in a collection of ADLTE families and sporadic lateral temporal epilepsy (LTE) patients, and investigated novel ADLTE and LTE patients.

CONCLUSIONS: We describe two novel ADLTE families with predominant visual auras segregating pathogenic LGI1 mutations. These findings support the notion that, in addition to auditory symptoms, other types of auras can be found in patients carrying LGI1 mutations. The identification of a novel microdeletion in LGI1, the second so far identified, suggests that LGI1 microrearrangements may not be exceptional.



ACTUAL SIZE: 2.5-3.0mm

2.5 - 3.0 mm
23 - 25 gg.



ACTUAL SIZE: 3.0-5.0mm

3.0 - 5.0 mm
25 - 27 gg.



- 13-20 somiti (mesoderma)
- **Chiusura rostrale del neuroporo (neurulazione)**
- Comparsa delle vescicole ottiche
- Tubo cardiaco ad S

- Prevalgono encefalo e midollo
- Setti e valvole cardiache
- Passaggio di cellule ematiche nel versante materno

Malformazioni SNC

Classificazione tradizionale

- **Neurulazione (induzione dorsale e ventrale)**
primaria: placca neurale → formazione del tubo neurale
secondaria: formazione del cono midollare
- **Proliferazione cellulare : neurogenesi e gliogenesi**
- **Apoptosi: programmazione della morte cellulare (include potatura neuronale → riduzione delle connessioni "superflue")**
- **Migrazione di neuroblasti e glioblasti (geni per molecole di adesione)**
- **Proiezione assonale: guida alla crescita assonale (geni regolatori)**
- **Proliferazione dendritica e sinaptogenesi**
- **Mielinizzazione**

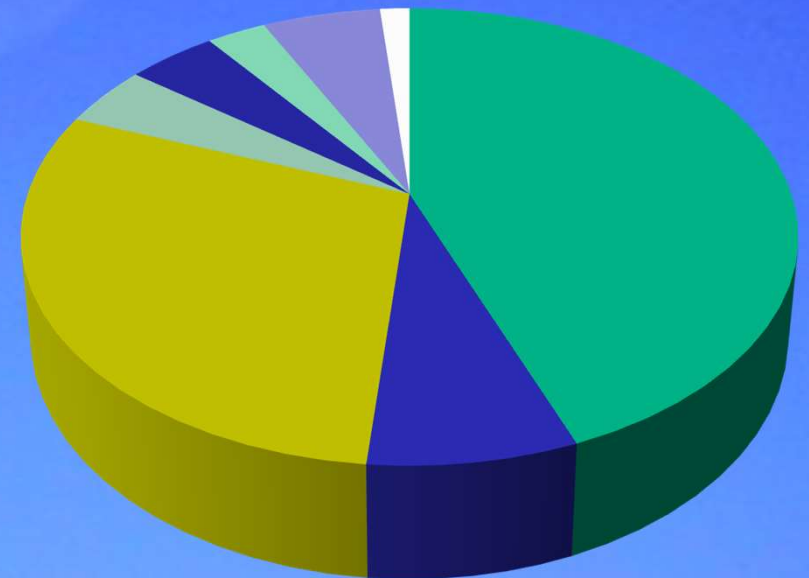
Anomalie di sviluppo della neurulazione

Neurulazione primaria: formazione del tubo neurale

- Craniorachischisi totale (20-22)
 - Anencefalia (24)
 - Mieloschisi (24)
 - Mielomeningocele (26)
-
- Encefalocele era considerato far parte dei difetti di neurulazione (24) **attualmente considerato post-neurulazione**

Fattori di rischio

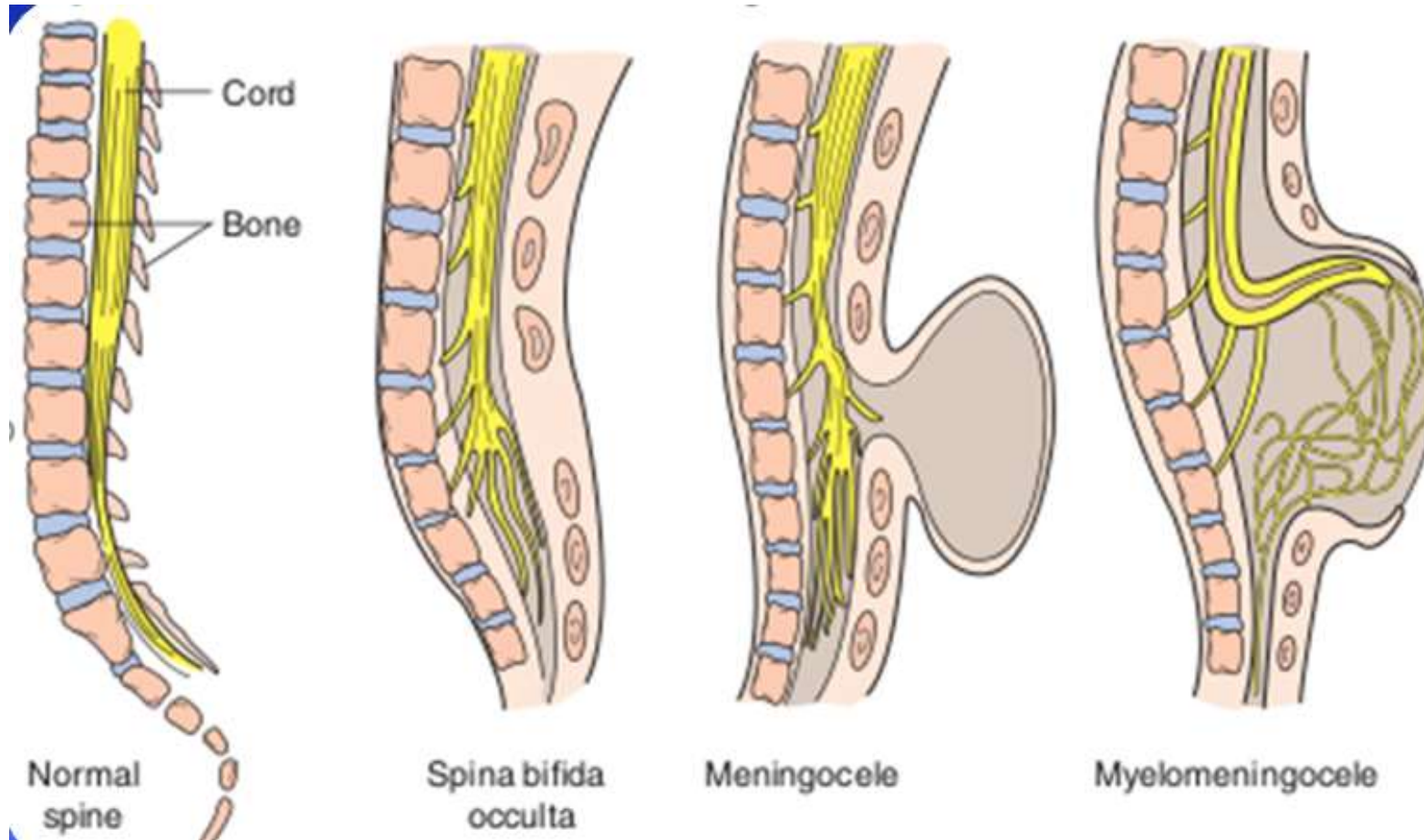
- **Gravidanza precedente affetta da stesso partner 30%**
- **Valproato e Carbamazepina 10-20%**
- **Diabete materno pregestazionale 2-10%**
- **Ridotto intake Folati 2-8%**
- **Obesità materna 1,5-3,5%**
- **Deficit materno Vit B12 3%**
- **Diarrea materna 3-4%**
- **Ipertermia materna 2%**

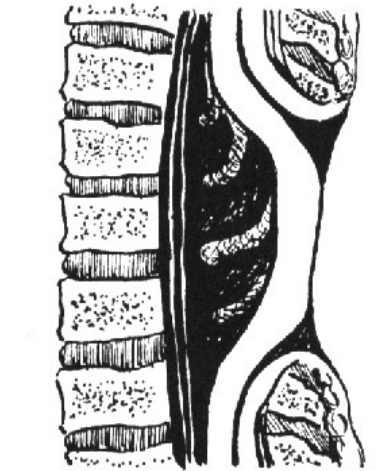
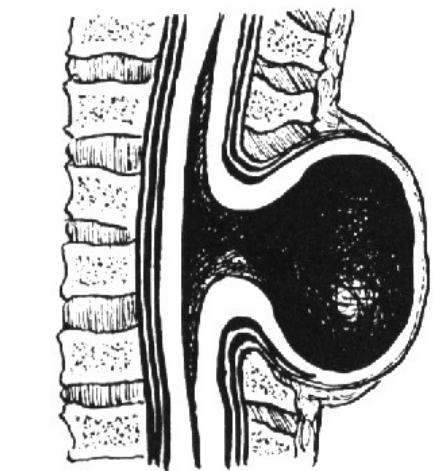
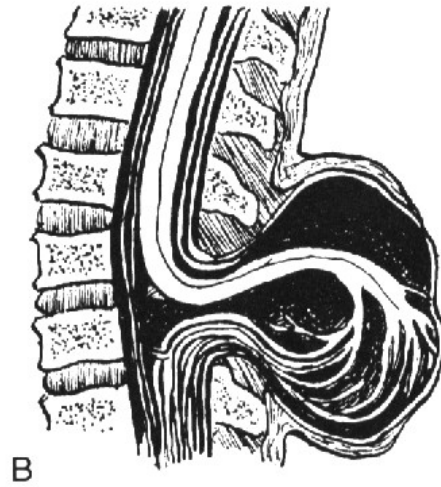
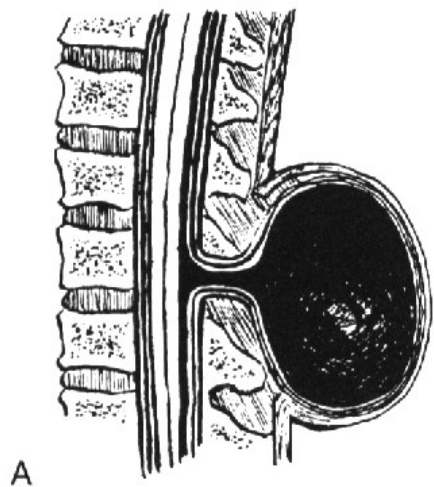


Eco fetale 16 settimane...sospetto?



DISRAFISMI SPINALI





A:meningocele

(protrusione delle meningi, midollo intatto)

B:mielomeningocele

(meningi e midollo)

C: mielocistocele

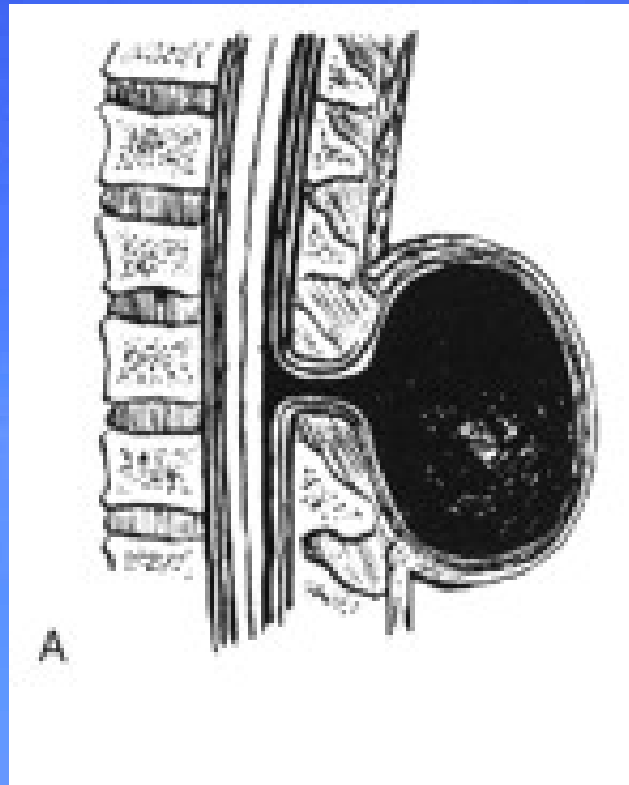
(midollo spinale con idromelia)

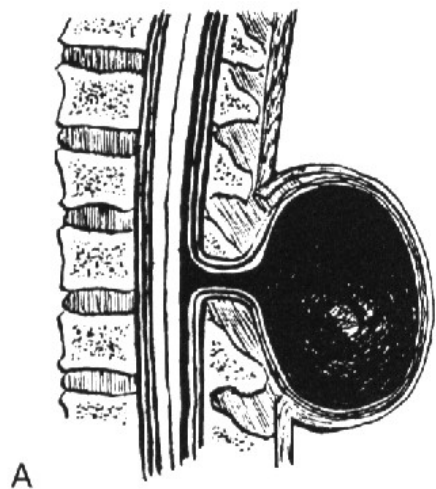
D: mielocele

(midollo spinale con cavità cistica anteriore)

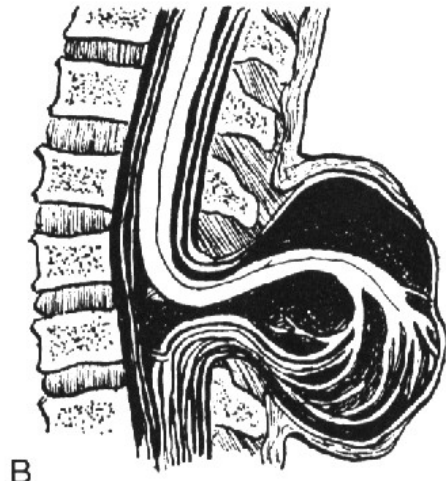
Meningocele

- Protrusione della dura madre e delle leptomeningi
- Lesione coperta dalla pelle
- Contiene LCR , ma non tessuto nervoso

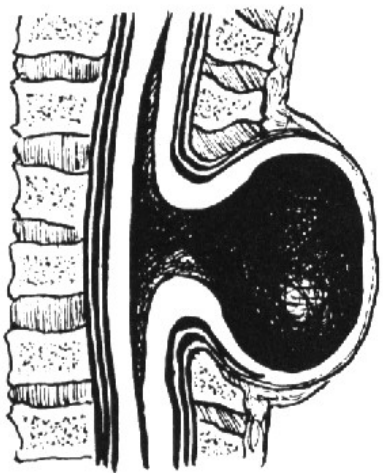




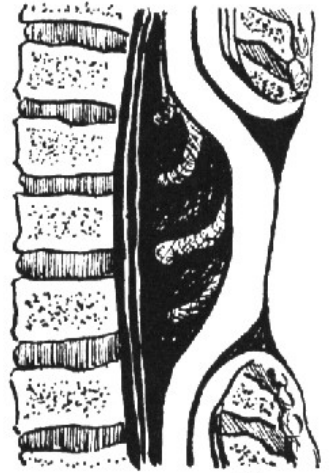
A



B



C



D

A:meningocele

(protrusione delle meningi, midollo intatto)

B:mielomeningocele

(meningi e midollo)

C: mielocistocele

(midollo spinale con idromelia)

D: mielocele

(midollo spinale con cavità cistica anteriore)

*Neurologic syndromes with
myelomeningoceles*

Lesion level	Spinal-related disability
Above L3	Complete paraplegia and dermatomal para-anesthesia Bladder and rectal incontinence Nonambulatory
L4 and below	Same as for above L3 except preser- vation of hip flexors, hip adductors, knee extensors Ambulatory with aids, bracing, ortho- pedic surgery
S1 and below	Same as for L4 and below except preservation of feet dorsiflexors, and partial preservation of hip extensors and knee flexors Ambulatory with minimal aids
S3 and below	Normal lower extremity motor function Saddle anesthesia Variable bladder-rectal incontinence

- **Deformità degli arti inferiori: primitive per deficit innervazione muscolare e secondarie da posizione**
- **Le sindromi neurologiche dipendono dal livello della lesione**

Meccanismo patogenetico

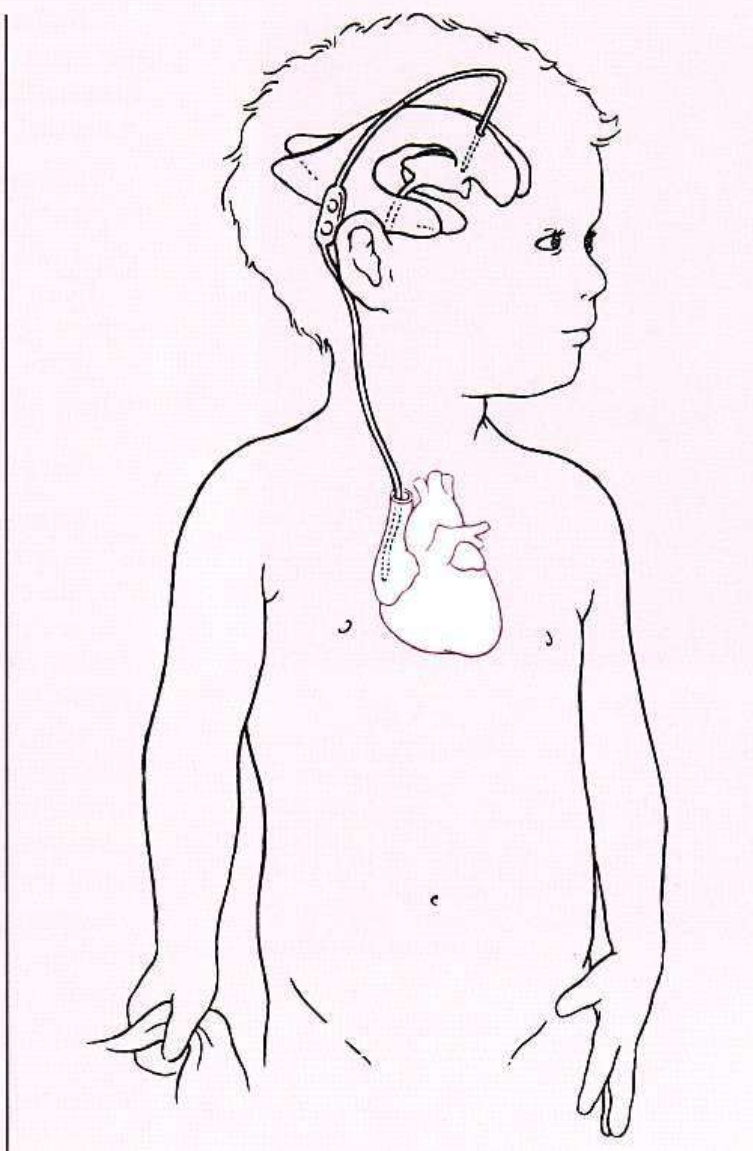
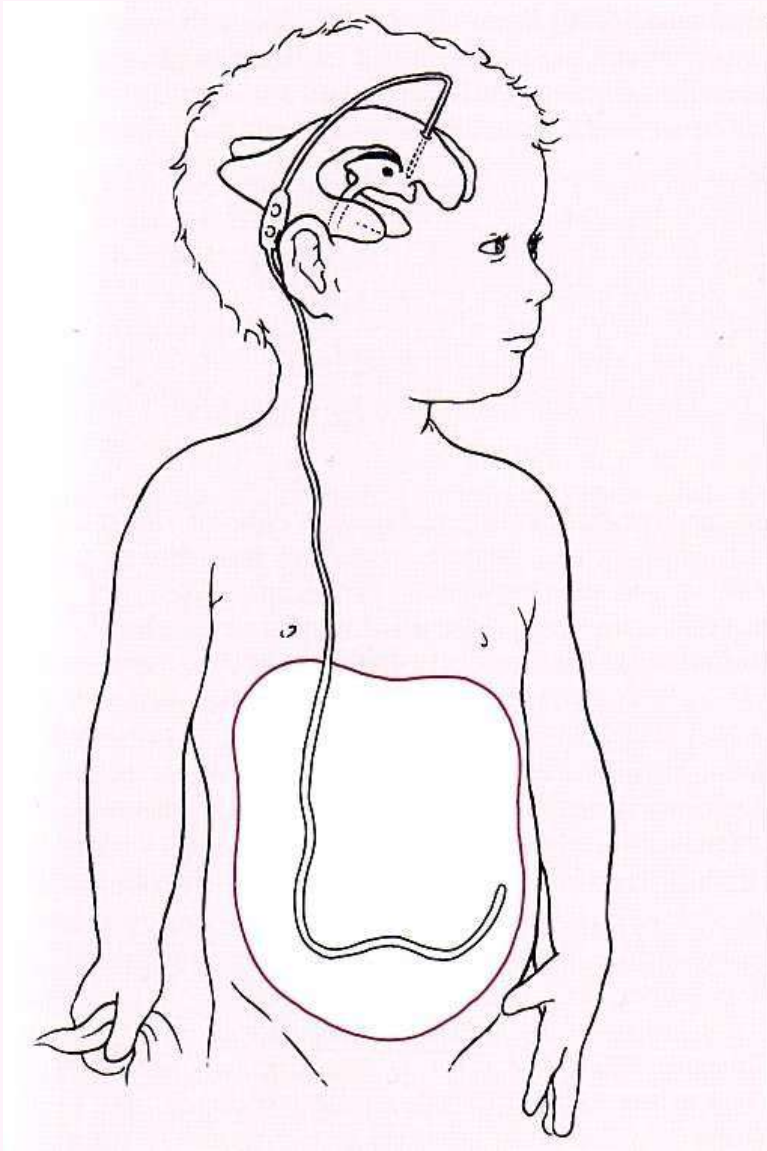
Mancata chiusura del tubo neurale (mieloschisi dorsale)

Mancata normale chiusura della cavità centrale del midollo spinale

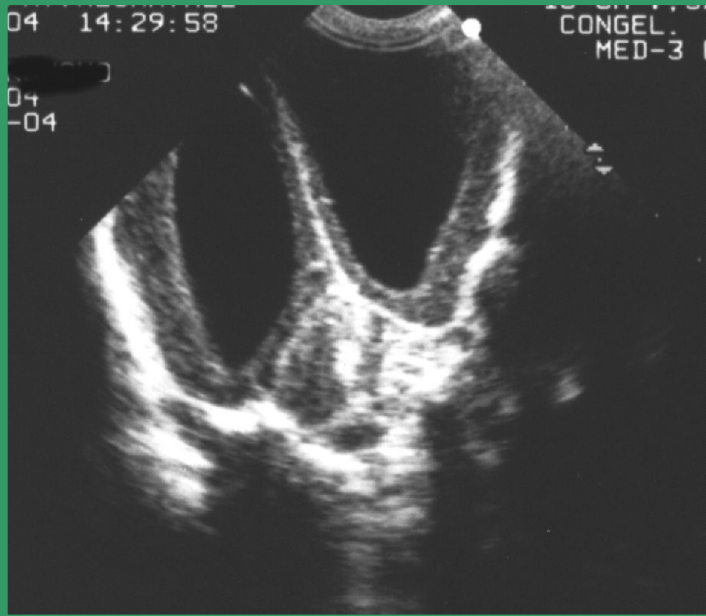
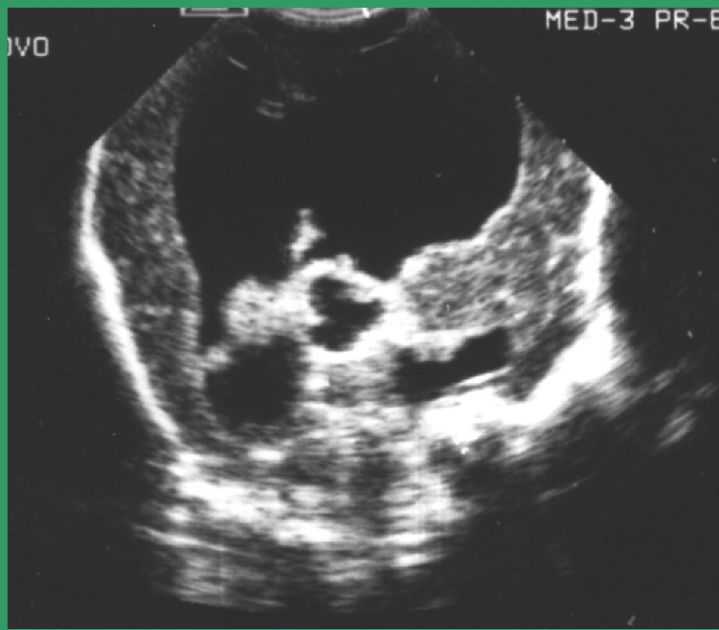
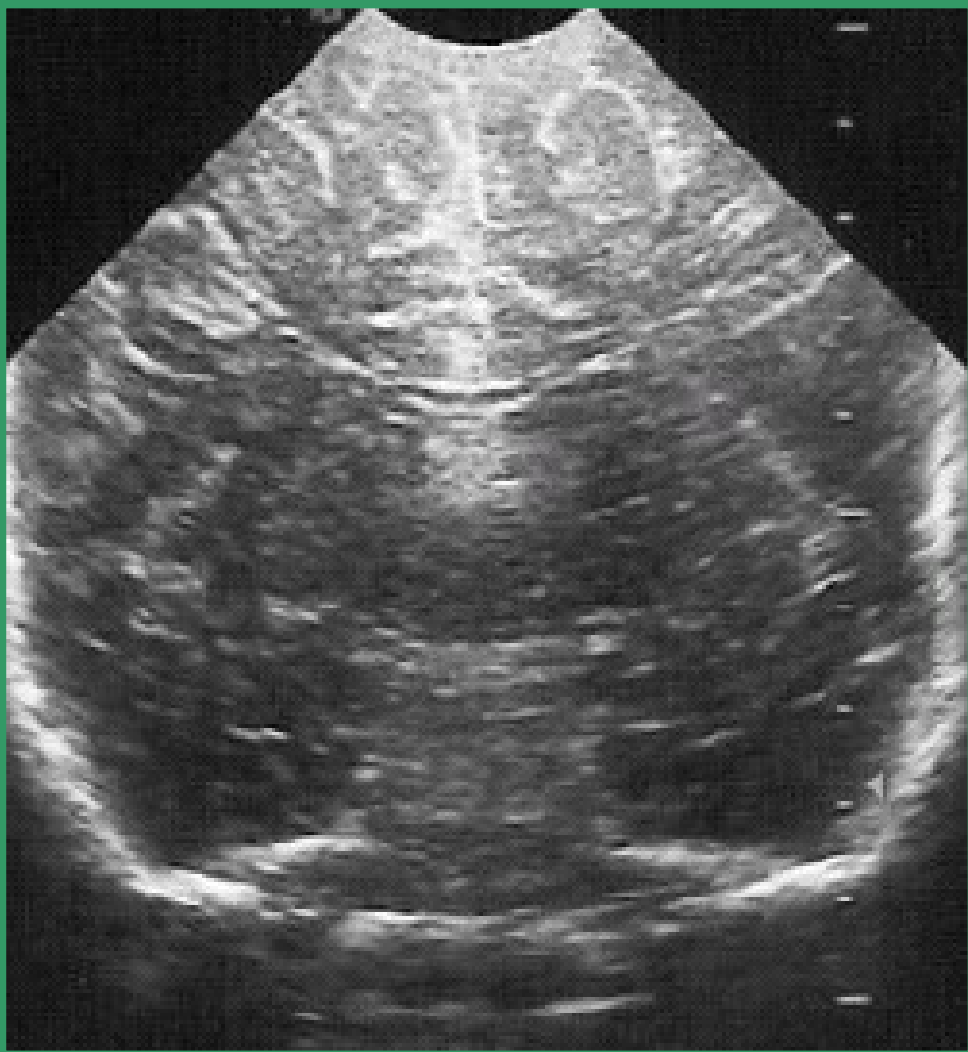
Fuoriuscita di LCS nella cavità amniotica

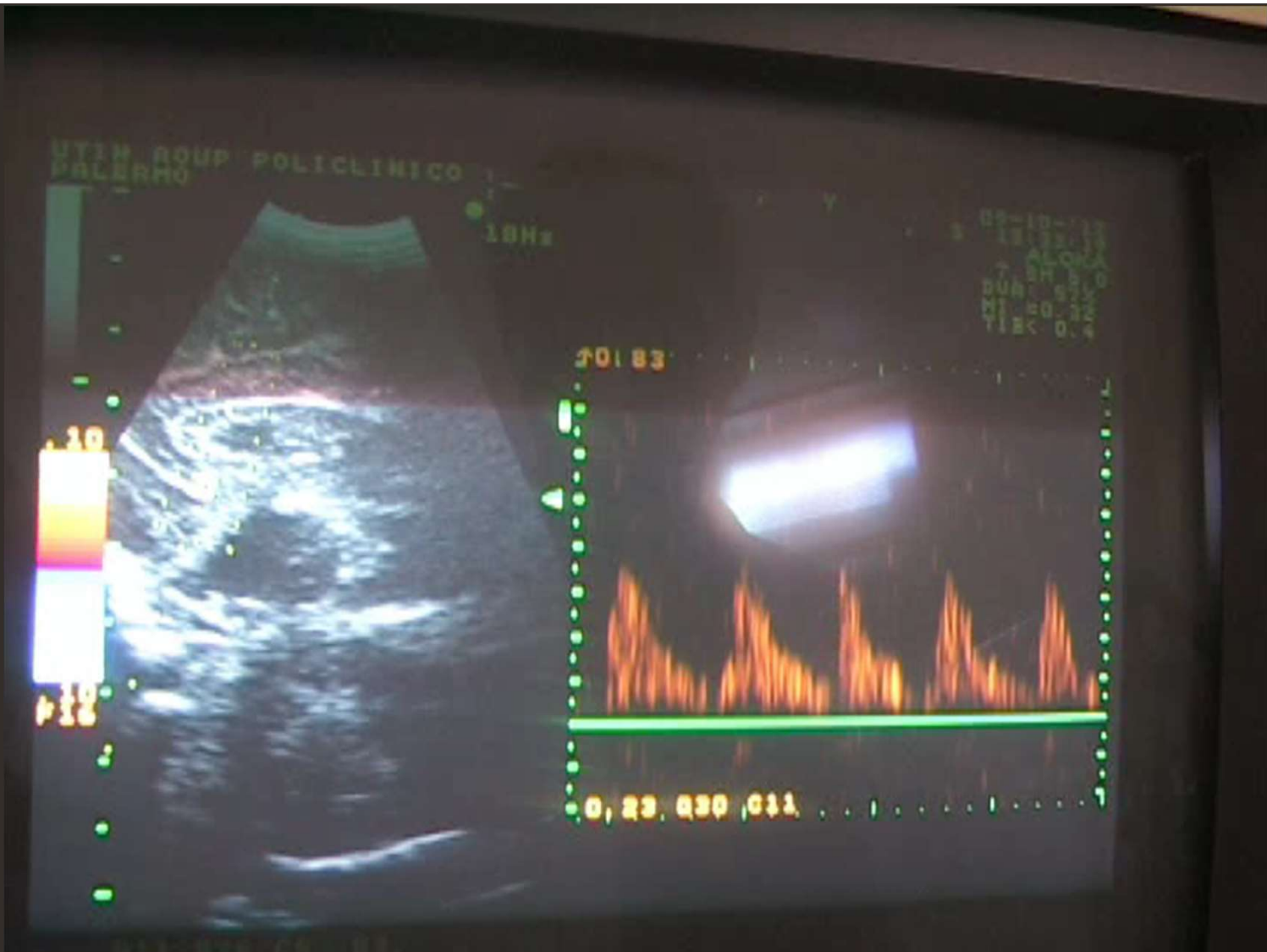
Collasso del sistema ventricolare

Riduzione di volume della fossa cranica posteriore con erniazione inferiore del cervelletto → Arnold Chiari II



Ecografia cerebrale





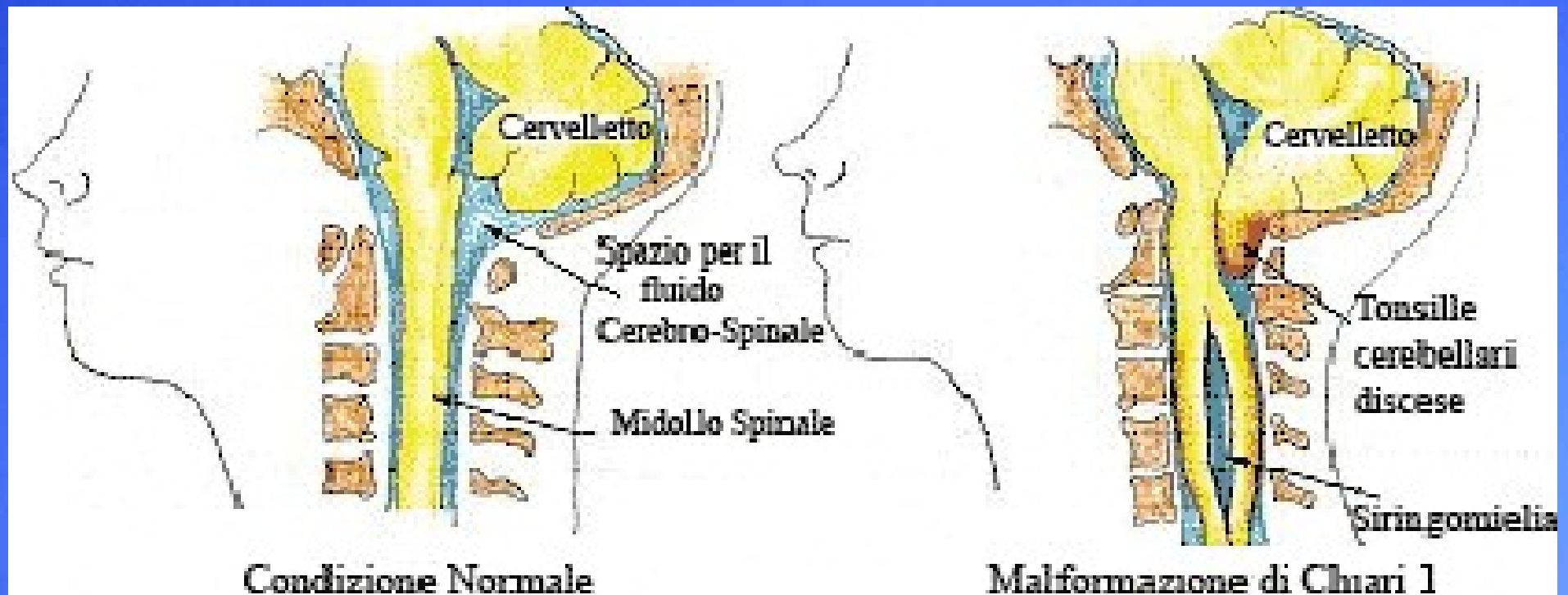
Profilo di problematiche psicologiche prevalentemente depressive

- **Ridotta autonomia / Dipendenza**
- **Sovrappeso, Obesità**
- **Intervento motivazionale individuale e sistemico di sostegno all'autonomia**



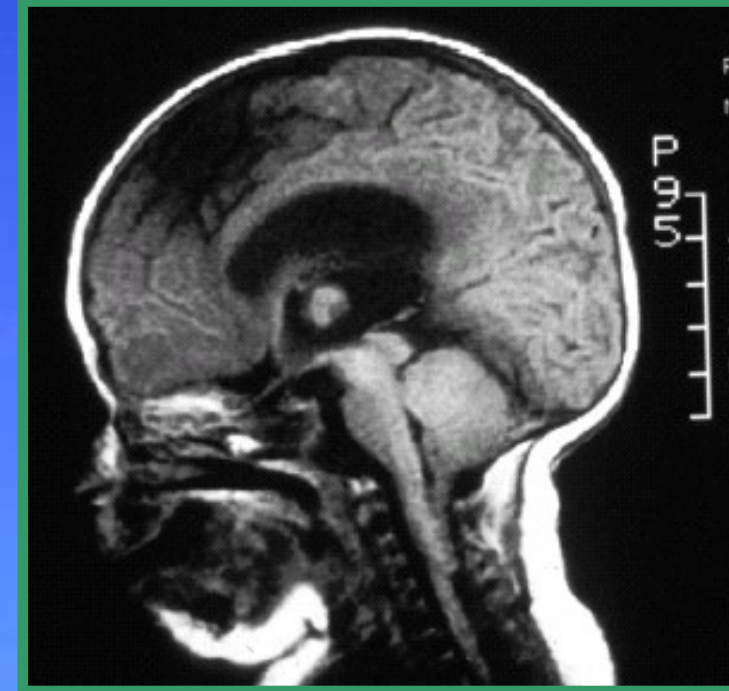
Sindrome di Arnold-Chiari

- Mancata formazione della flessura pontina
- Midollo adeso a corpi vertebrali malformati (mielomeningocele)
- Idrocefalia come evento iniziale

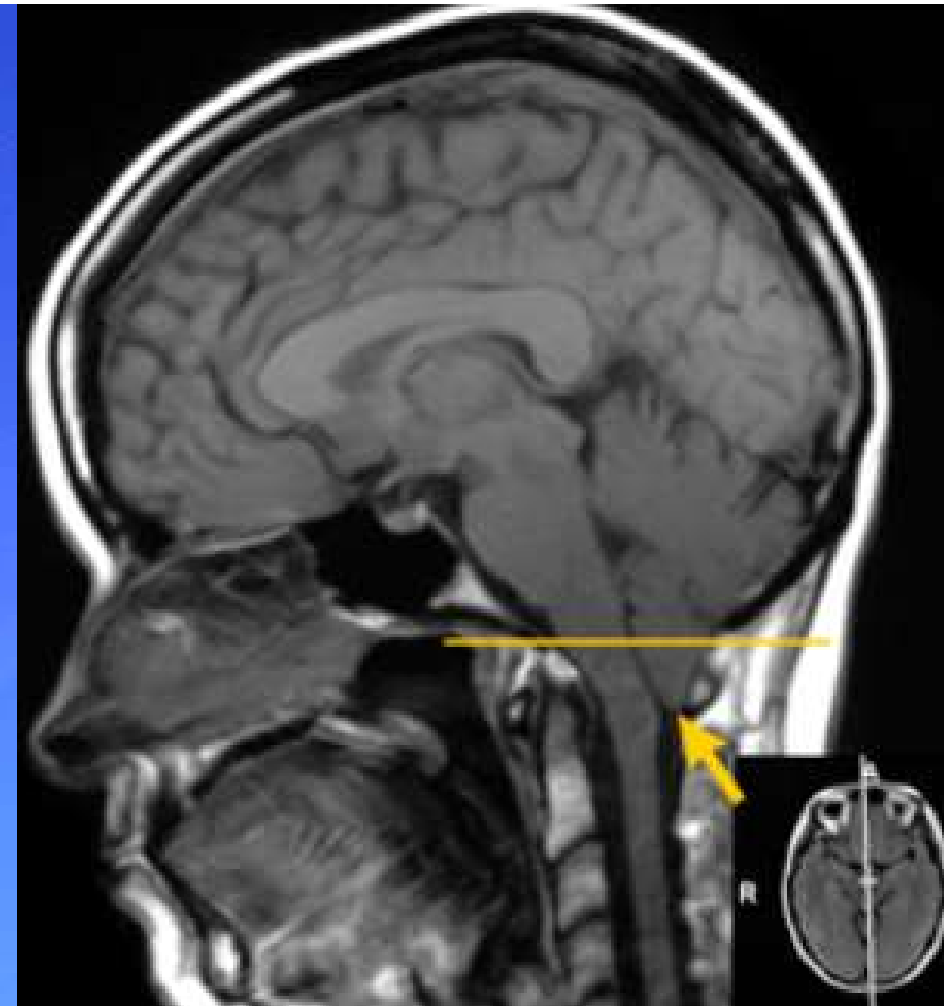
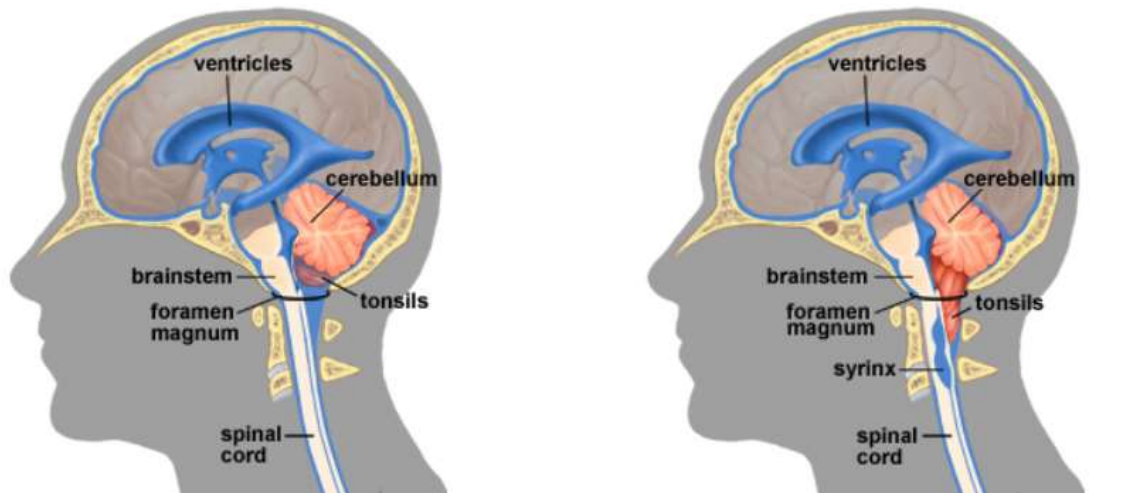


Malformazione/Sindrome di Arnold-Chiari 1/1000 sottostimato

- Tipo I : ectopia delle tonsille cerebellari può causare un idrocefalo ad esordio tardivo
- Tipo II : forma classica sempre associata a mielomeningocele lombosacrale dislocazione inferiore del verme e delle tonsille cerebellari
Midollo spesso deformato a Z
idrocefalo di solito comunicante
fossa posteriore piccola e poco profonda, idromelia, siringomelia, diastematomelia
- Tipo III : spina bifida cervicale,intero cervelletto erniato attraverso il forame magno
- Tipo IV : ipoplasia cerebellare , può coesistere encefalocele occipitale



Arnold Chiari



Protrusione > 5 mm al di sotto del forame magno



I sintomi più frequenti

Non vale la regola dei 6 mm

- **Cefalea**
- **Instabilità posturale**
- **Disturbi del sonno**
- **Apnea notturna**
- **Aritmie**
- **Debolezza agli arti**
- **Formicoli e deficit sensitivi a braccia e mani**
- **Disturbi oculari**
- **Difficoltà della deglutizione**

- **L' alterata circolazione liquorale** può determinare cefalea e rigidità nucale.
- La cefalea è in assoluto il sintomo più frequente ha sede sub-occipitale, carattere oppressivo e spesso resiste alla terapia farmacologica.
- **La sofferenza cerebellare** può dare instabilità della marcia, dismetria, vertigini , nistagmo
- **La compressione del tronco cerebrale** può causare aritmie cardiache anche gravi e apnee notturne che se non trattate possono complicarsi con ipertensione, aumento di peso e disturbi dell'attenzione.

- **Il coinvolgimento dei nervi cranici** si correla a disfagia, disfonia, paralisi della corde vocali, ipoacusia, alterazione dei movimenti oculari con diplopia e dolore retro orbitario, sintomi vestibolari
- **La compressione midollare** si manifesta con disturbi di forza, spasticità e incontinenza sfinterica.

- Sindrome di Arnold-Chiari e disturbi di tipo cognitivo; in età pediatrica disturbi comportamentali e deficit attenzione con difficoltà scolastiche.
- Adulti deficit dell'attenzione, disturbi della memoria
- Coinvolgimento del cervelletto

Esame neurologico

- **valutazione della funzionalità dei nervi cranici**
- **valutazione della sensibilità**
- **valutazione del tono, trofismo e forza muscolare**
- **valutazione dei riflessi osteotendinei**
- **valutazione della coordinazione e della deambulazione**
- **valutazione del fondo oculare per presenza di ipertensione endocranica**

Diagnosi

- Amniocentesi a 16 settimane
- Ecografia fetale
- RMN fetale

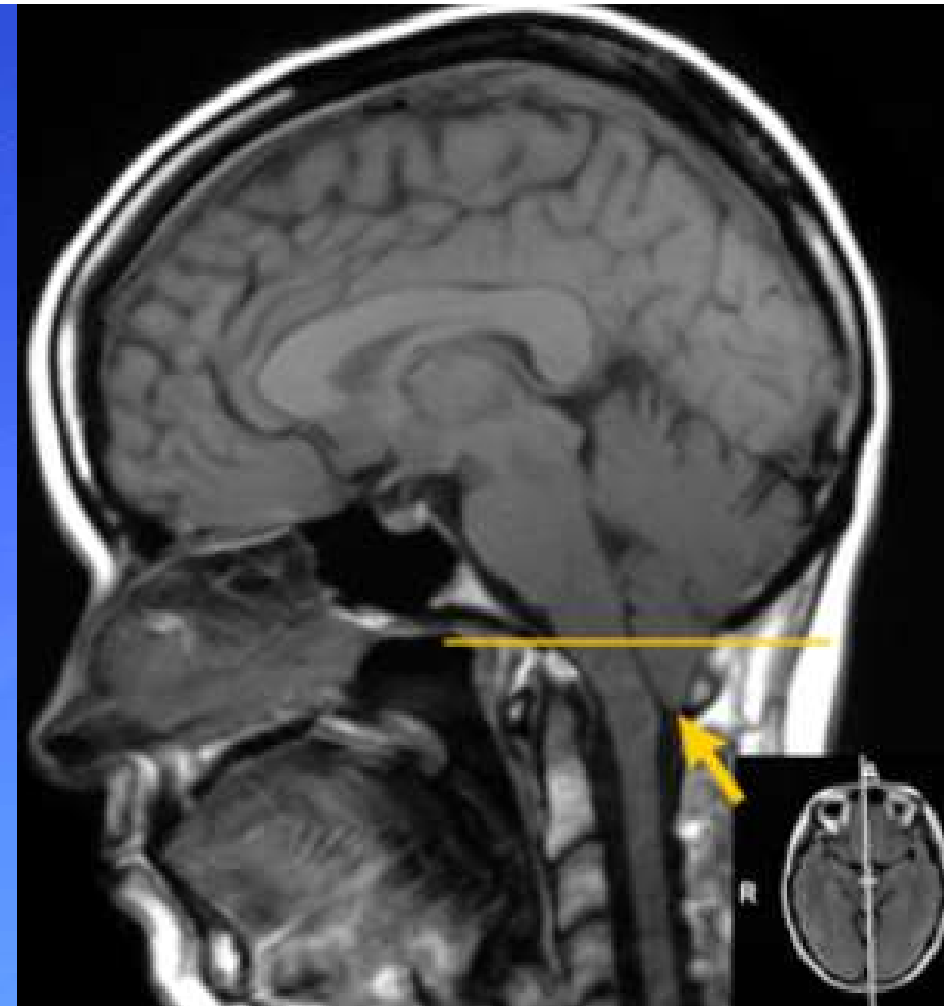
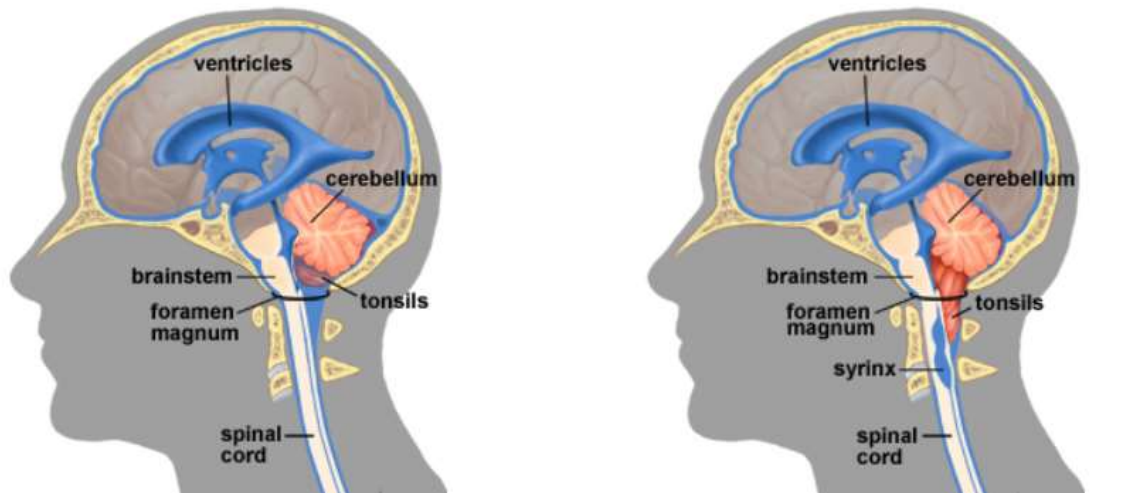
- **Ageneis: complete absence of an organ due to absence of its primordial tissue**
- **Aplasia: presence of primordial tissue which never developed into its final mature organ**
- **Hypoplasia: histologically normal but incompletely developed primordial tissue**
- **Atrophy: decreased size and weight of an already normally developed organ**

Neurulazione secondaria: stati disrafici occulti

- Mielocistocele (28)
- Diastematomelia- diplomelia (16-17)
- Meningocele lipomeningocele
- Lipoma
- Seno dermico – cisti dermoide o epidermoide
- Tethered cord

- **Anomalie cutanee, pressoché costanti, rappresentate da fossette cutanee in regione lombo-sacrale, ciuffi di peli, ipertricosi, angiomi cutanei ed accumuli di grasso sottocutanei.**
- **In alcuni casi sono presenti dei tragitti fistolosi ben visibili dall'esterno**
- **I problemi clinici ortopedici sono rappresentati primariamente dal piede torto e dalla cifoscoliosi.**

Arnold Chiari



Protrusione > 5 mm al di sotto del forame magno

