

LISSENCEFALIA

E. PAVLIDIS

Cenni storici:

- Da “lissos” (liscio) “enkephalos” (encefalo)
- Prima descrizione patologica nell'uomo → Stratton, 1914

Incidenza:

Range da 11.7 a 40 casi/milione di nascite

Fa parte

delle anomalie della migrazione neuronale (4°-20° settimana di vita fetale): agiria, lissencefalia, microgiria, eterotopie sostanza grigia, agenesia/disgenesia CC, schizencefalia.

Neuroblasti generati dalle cellule staminali neuronali nella zona ventricolare (5°-22° settimana); dopo mitosi migrano radialmente per popolare il cortical plate (la corteccia embrionica). Un ritardo o un arresto nella migrazione provoca una corteccia più spessa e con meno circonvoluzioni.

LISSENCEFALIA CLASSICA (TIPO 1)

- Presenza di 4 strati di corteccia abnormemente spessi
- Assenza di altre malformazioni quali (microcefalia congenita severa, ACC, ipoplasia cerebellare)
- 3 geni: PAFAH1B1 (LIS1), DCX, TUBA1A
- Classificazione neuroradiologica di Dobyns:
 1. Agiria diffusa.
 2. Agiria diffusa con solo alcune ondulazioni poco profonde a livello dei poli fronto-temporali (2a) od occipitali (2b).
 3. Agiria e pachigiria miste con o pachigiria frontale e agiria parieto-occipitale (3a) o pachigiria parieto-occipitale e agiria frontale (3b).
 4. Solo pachigiria diffusa o parziale, che può essere più severa posteriormente (4a) o frontalmente (4b).
 5. Pachigiria (posteriore - 5a; frontale - 5b) mista a eterotopia subcorticale a bande.
 6. Solo eterotopia subcorticale a bande (posteriormente – 6a; frontalmente – 6b).

1960s → sindrome di Mieller-Dieker



- Anomalie congenite multiple comprese la lissencefalia (grado 1 o 2)
- Quadro di disabilità psicomotoria severa
- Dismorfismi facciali: fronte alta, mento piccolo, naso corto e all'insù, labbro superiore protuberante, restringimento bitemporale.
- Difetti cardiaci, onfalocoele, palatoschisi, anomalie genitali nei maschi.
- Delezioni 17p13.3 con inclusione di gene LIS1 e altri (YWHAE); spesso de novo; casi familiari: per rare traslocazioni cromosomiche che risultano in riarrangiamenti sbilanciati a carico del 17p13.3.



- 65% dei pz con solo lissencefalia hanno comunque interessamento di LIS1; la lissencefalia in questi casi è meno severa (gradi 2-4), ma la disabilità conseguente rimane severa.
- Ipotonia neonatale che evolve in tetraparesi spastica con ipotonia assiale.
- Non dismorfismi facciali, né altre anomalie.
- Grado di severità dipende da grado di lissencefali.
- 83% → epilessia ad esordio precoce (IS); spesso farmacoresistente
- Ritardo di sviluppo visivo
- Microcefalia postnatale
- Difficoltà di alimentazione
- Raramente sono stati riportati alcuni individui con lissencefalia lieve e normale sviluppo intellettuale (Leventer 2001)

LIS1-related

- Mosaicismi di LIS1 son rara causa di eterotopie sottocorticali a bande.
- corteccia spessa e liscia (12-20mm versus normali 3-4 mm) con gradiente di severità postero-anteriore (posteriore più severo), ventricoli allargati, lieve ipoplasia CC e del verme cerebellare, spazi perivascolari prominenti. Quando c'è l'eterotopia a bande, si caratterizza per uno strato di SG sotto la corteccia separata da uno strato sottile di SB.

Istopatologia : 4 strati di corteccia semplificati rispetto ai 6 strati complessi normali.

PAFAH1B1: proteina che ha ruolo principale in divisione cellulare e motilità; si lega e regola la dineina citoplasmatica (regolazione microtubuli)

YWHAE: necessaria per corretta migrazione neuronale nei topi. Se mutato da solo: dismorfismi facciali, ritardo di crescita e anomalie neuroradiologiche.

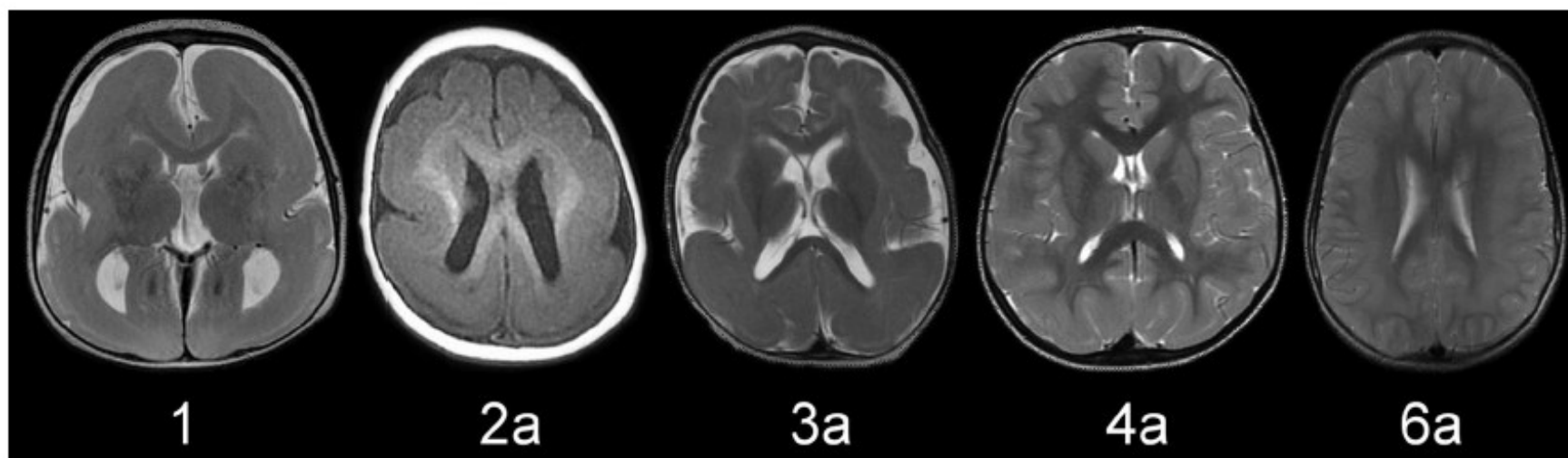


Figure 1. The classical lissencephaly spectrum. Classical lissencephaly and SBH are graded according to severity (grades 1–6) and the anterior–posterior gradient of cortical abnormalities (see also Table I). Axial brain scan images of five patients with *PAFAH1B1*-related lissencephaly are shown. They include: grade 1 (complete agyria, gradient being difficult to determine when the abnormality is severe and diffuse), grade 2a (diffuse agyria with a few frontal undulations), grade 3a (posterior agyria and frontal pachygyria), grade 4a (posterior-predominant pachygyria) and grade 6a (SBH, thick posteriorly). Grade 5a (posterior pachygyria with frontal SBH) is very rare and is not shown). The 2a image is from a T1-weighted MRI scan, the rest are T2-weighted.

DCX (XLIS)

- Nei maschi tende a dare tutto lo spettro di lissencefalia classica (gradi 1-6)
- Nelle femmine tende a causare eterotopia a bande. Per lyonizzazione del cromosoma X: una popolazione di neuroblasti che migra normalmente e una che migra in maniera patologica → eterotopia (nei maschi abbiamo solo la popolazione alterata).
- 10% lissencefalie (spt maschi); 85% di femmine e 25% dei maschi con eterotopia sporadica.
- Casi familiari di eterotopia a bande: quasi tutti sono per DCX.
- Madri con eterotopia a banda e lievi disturbi di apprendimento; fenotipo più severo nei figli maschi
- Se madri non affette → mosaicismi
- Clinicamente simili allo spettro LIS-1
- Casi familiari hanno mutazioni missenso; quelle de novo sono spt troncanti.
- Gradiente lissencefalia qui è antero-posteriore; allargamento corna anteriori ventricoli, Lieve ipoplasia CC, spazi perivascolari prominenti, non anomalie dell FCP o cerebellari.
- Istopatologia sempre con 4 strati ma organizzati diversamente (strato II sottile, II e IV simili ma con + neuroni)
- codifica per proteina associata a microtubuli

TUBULINOPATIE-TUBA1A

- Lissencefalia con gradiente postero-anteriore di severità; associata con ipoplasia cerebellare (lieve o severa); gangli basali dismorfici, ipoplasia/agenesia CC; microcefalia congenita; dilatazione ventricolare; anomalie di ippocampo e tronco encefalico.
- 30% pz con lissencefalia + ipoplasia cerebellare; 1% di fenotipo classico

COBBLESTONE o LISSENCEFALIA TIPO 2

- Agiria o pachigiria; corteccia più sottile di tipo 1; irregolarità passaggio SG-SB (simili a quelle di polimicrogria); aspetto irregolare della corteccia.
- Dilatazione ventricoli; anomalie SB; lieve ipoplasia tronco cerebrale e anomalie cervelletto (anche cisti).
- Istopatologicamente è dovuta ad un aumento della migrazione
- Spt dovuta a mutazioni a carico di alpha-distroglicano O-glicosilazione (50% pz con mutazioni POMT1, POMT2, POMGNT1, FKTN, FKRK, LARGE).
- **Fenotipi classici (grande eterogeneità della genetica):**
- **Fukuyama:** entrambi i sessi ugualmente affetti, onset < 8 mm; ritardo sviluppo motorio; debolezza e ipotonia diffuse e simmetriche (prossimale>distale); ROT ↓ o assenti; interessamento della muscolatura facciale; ↑ CPK sieriche. Inoltre diversi gradi di interessamento sviluppo cognitivo (spt linguaggio); possibili crisi febbrili. Contratture articolari e ↓ MAF con artrogriposi. Psuedoipertrofia muscoli scheletrici.
- **Walker-Warburg syndrome:** distrofia muscolare congenita severa (molti non sopravvivono oltre i primi anni di vita); malformazione cerebrale sempre presente; idrocefalo ostruttivo, eterotopie neuronali, ACC, fusione emisferi, ipoplasia ponto-cerebellare con dilatazione del IV ventricolo, encefalocele occipitale e Dandy Walker (descritte). Anomalie oculari: sia camera anteriore che posteriore con distacco retinico e cecità. Microftalmia, ipoplasia nervo ottico, colobomi e malformazioni dell'iride, cataratta, megalocornea. Raramente: dismorfismi faciali e labio o palatos-schisi.
- **Muscle eye brain (MEB) disease:** distrofia muscolare congenita, anomalie agli occhi di solito congenite (miopia severa, glaucoma, ipoplasia nervo ottico/retina; malformazioni corticali (pachipolimicrogria-agiria, anomalie SB, anomalie cervelletto e tronco encefalico. Ritardo sviluppo psicomotorio, crisi epilettiche, ipotonia, ↑ CPK sieriche.



LISSENCEFALIA X-LINKED CON GENITALI AMBIGUI

- XLAG: rara causa di lissencefalia X-linked
- Maschi affetti: ritardo severo di sviluppo, genitali piccoli o ambigui, ipotonia precoce che si sviluppa in spasticità, crisi ad esordio precoce. Microcefalia, disturbo di alimentazione, ritardo di crescita, diarrea e temperatura instabile.
- Mortalità elevata durante il primo anno
- Sporadica o familiare
- Femmine portatrici possono avere disturbi di apprendimento, epilessia ACC
- Gene ARX (proteina molto conservata nei vertebrati e altamente espressa nel cervello dei feti e degli adulti, ruolo in sviluppo cerebrale: migrazione, guida assonale, neurogenesi, regolazione trascrizionale). Perdita di funzione.
- ARX anche coinvolto in altri quadri
- Modesto incremento di spessore della corteccia (5-7 mm) e gradiente di severità postero-anteriore, ACC, moderata dilatazione VV, gangli basali anomali.
- Istopatologia: 3 strati di corteccia (non ha lo strato "cell-sparse" diversamente dalla forma classica di LIS)

BARAITSER-WINTER SYNDROME

- Iperptorismo, naso largo con punta larga e base prominente, ptosi congenita non miopatica, sutura metopica increspata, sopracciglia arcuate.
- Coloboma irideo o retinico, sordità neurosensoriale
- Microcefalia postnatale e bassa statura
- Polidramnios, difetti congeniti cardiaci, aumentata translucenza nucale, deformità del petto, anomalie renali possono esserci.
- Pachigia predominante anteriormente nella maggioranza
- Disabilità intellettiva ed epilessia
- ACTB e ACTG1 gain of function missense mutations
- Eterotopia a bande e periventricolari possono anche essere presenti. VVLL lievemente aumentati; ACC o CC corto e spesso.

LISSENCEFALIA CON IPOPLASIA CEREBELLARE

- 1/3 per TUBA1A; Mutazioni in omozigosi in RELN in un piccolo numero di famiglie consanguinee; VLDLR
- **RELN-related:** gradiente antero-posteriore con severe anomalie di cervelletto, tronco cerebrale e ippocampi
- RELN codifica per glicoproteina in cervello fetale e di adulti (spt cervelletto)
- Atassia cerebellare, microcefalia, bassa statura, disabilità intellettiva.
- Istopatologia VLDLR: corteccia solo lievemente ispessita, no strato “cell-sparse”.
- Istopatologia RELN: lissencefalia più severa con gradiente antero-posteriore, ipoplasia cerebellare più pronunciata e ippocampi malformati

MICROLISSENCEFALIA

- Lissencefalia + circonferenza cranica alla nascita <3 DS
- Mutazioni in omozigosi NDE1
- Deficit intellettivo profondo, atrofia cerebrale, estrema microcefalia
- Girazioni semplificate e cervelletto piccolo. Riduzione proporzionale delle strutture cerebrali inclusi cervelletto e tronco cerebrale.
- ACC, dilatazione ventricolare.
- Strati della corteccia misti e con pochi neuroni.

TABLE II. Summary of the Genetic Causes, Phenotypes and Neuroradiological Findings in Lissencephaly

Gene name ^a	Alternative name ^b	Mode of inheritance	Phenotype	Cortical thickness	Severity gradient	Microcephaly	Corpus callosum ^c	Cerebellum ^c	Lateral ventricles ^c	Other features ^c
<i>PAFAH1B1</i>	<i>LIS1</i>	AD (de novo)	MDS, ILS, SBH (rare)	+++	P > A	Postnatal	Mild hypoplasia	Mild vermis hypoplasia	Enlarged	Prominent perivascular spaces
<i>DCX</i>	<i>XLIS</i>	XLR	SBH, ILS	+++	A > P	Postnatal/normal HC in SBH	Mild hypoplasia	—	Enlarged anterior horns	Prominent perivascular spaces
<i>TUBA1A</i>	<i>LIS3</i>	AD (de novo)	LCH, ILS (rare)	+++	P > A	Congenital	Hypoplasia or agenesis	Mild to severe hypoplasia	Enlarged	Dysmorphic basal ganglia, abnormalities of hippocampus and brainstem
<i>ARX</i>	<i>XLIS2</i>	XLR	XLAG	++	P > A	Congenital/Postnatal	Agenesis	Normal or (rarely) mild hypoplasia	Moderately enlarged	Dysmorphic basal ganglia
<i>ACTB</i>	<i>BRWS1</i>	AD (de novo)	BWS	+++	A > P	Postnatal/normal HC	Agenesis or dysmorphic	—	Mildly enlarged	—
<i>ACTG1</i>	<i>BRWS2</i>	AD (de novo)	BWS	+++	A > P	Postnatal/normal HC	Agenesis or dysmorphic	—	Mildly enlarged	—
<i>RELN</i>	<i>LIS2</i>	AR	LCH	++	A > P	Postnatal	Thin	Severe hypoplasia	Enlarged	Dysmorphic brain stem and hippocampus
<i>VLDLR</i>	—	AR	CH	+	None	Occasional	Normal or dysmorphic	Hypoplasia	—	—
<i>NDE1</i>	<i>LIS4</i>	AR	M-LIS	++	?	Congenital	Agenesis	Hypoplasia	Enlarged	Fluid-filled midline structure
<i>TUBB2B</i>	—	AD (de novo)	PMG, rarely AGY/PGY	++	P > A	Occasional	Hypoplasia or agenesis	Normal or mild hypoplasia	Enlarged	Dysmorphic basal ganglia
<i>TUBG1</i>	—	AD (de novo)	PGY, SBH	++	P > A	Severe/normal HC	Dysmorphic	—	Mildly enlarged	—

A, anterior; AD, autosomal dominant; AGY, agyria; AR, autosomal recessive; BWS, Baraitser–Winter syndrome; CH, cerebellar hypoplasia; HC, head circumference; HP, hippocampus; ILS, isolated lissencephaly sequence; LCH, lissencephaly with cerebellar hypoplasia; MDS, Miller–Dieker syndrome; M-LIS, microlissencephaly; P, posterior; PGY, pachygyria; PMG, polymicrogyria; SBH, subcortical band heterotopia; XLAG, X-linked lissencephaly with ambiguous genitalia; XLR, X-linked recessive.

^aGenes causing cobblestone cortical malformation (CCM) are not included in this list.

^bMutations in *LAMB1* cause a CCM associated with SBH which has led to it being called *LIS5* (OMIM 615191) [Radmanesh et al., 2013].

^cAdditional brain findings noted in these columns are often variable and may not be present in all patients.

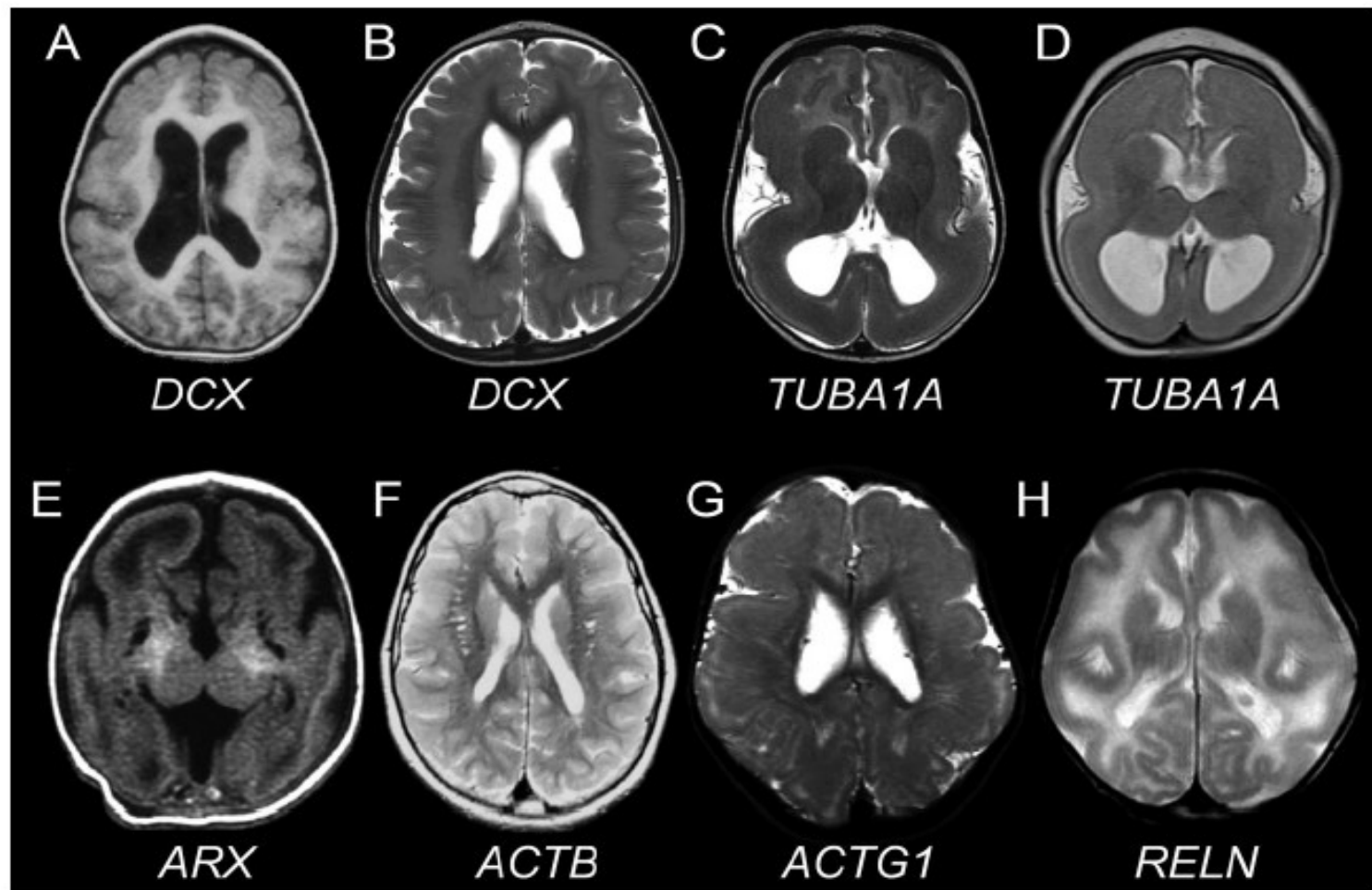


Figure 2. Genetic heterogeneity in lissencephaly. Axial brain scan images of patients with lissencephaly of various genetic causes. The genes mutated are listed under their respective images. (A) anterior-predominant (grade 4b) pachygyria in a male with a *DCX* mutation; (B) diffuse SBH (grade 6) in a female with a *DCX* mutation; (C) posterior-predominant classical lissencephaly (grade 3a) due to a p.Arg402Cys mutation in *TUBA1A*; (D) an almost agyric brain with abnormal basal ganglia due to a p.Arg402His mutation in *TUBA1A*; (E) modest cortical thickening, agenesis of the corpus callosum and abnormal basal ganglia in a male with an *ARX* nonsense mutation; (F) a Baraitser–Winter syndrome patient with an *ACTB* mutation and anterior-predominant pachygyria; (G) as (F) but with an *ACTG1* mutation; (H) modest cortical thickening and A > P gradient in a patient with homozygous *RELN* mutations. (A) and (E) are from T1-weighted MRIs, the rest are T2-weighted.



American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics) 166C:198–210 (2014)

A R T I C L E

The Genetics of Lissencephaly

ANDREW E. FRY,* THOMAS D. CUSHION, AND DANIELA T. PILZ