

MALFORMAZIONI DELLA FOSSA CRANICA POSTERIORE



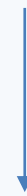
DOTT.SSA MARAGNO MARTINA

MEDICO IN FORMAZIONE SPECIALISTICA
IN NEUROPSICHIATRIA INFANTILE



Le **malformazioni cerebrali** sono anomalie morfologico-strutturali conseguenti ad eventi verificatisi nel processo di sviluppo embriologico della corteccia cerebrale, dei nuclei cerebrali profondi, della sostanza bianca sottocorticale, del corpo calloso, del cervelletto e del tronco cerebrale.

CAUSE DELLE MALFORMAZIONI CEREBRALI



- Informazioni genetiche errate
- Interferenze da cause esterne o ambientali nel processo di sviluppo coordinato da informazioni genetiche correlate

CLASSIFICAZIONE DELLE MALFORMAZIONI CEREBRALI



- Morfologia associata al quadro genetico
- Sistema funzionale colpito
- Sede anatomica → **M. Fossa Cranica Posteriore**

FOSSA CRANICA POSTERIORE



La Fossa Cranica Posteriore (FCP) è compresa tra l'apice della piramide dell'osso temporale (parte dorsale della pars petrosa) e il margine posteriore dell'osso occipitale.

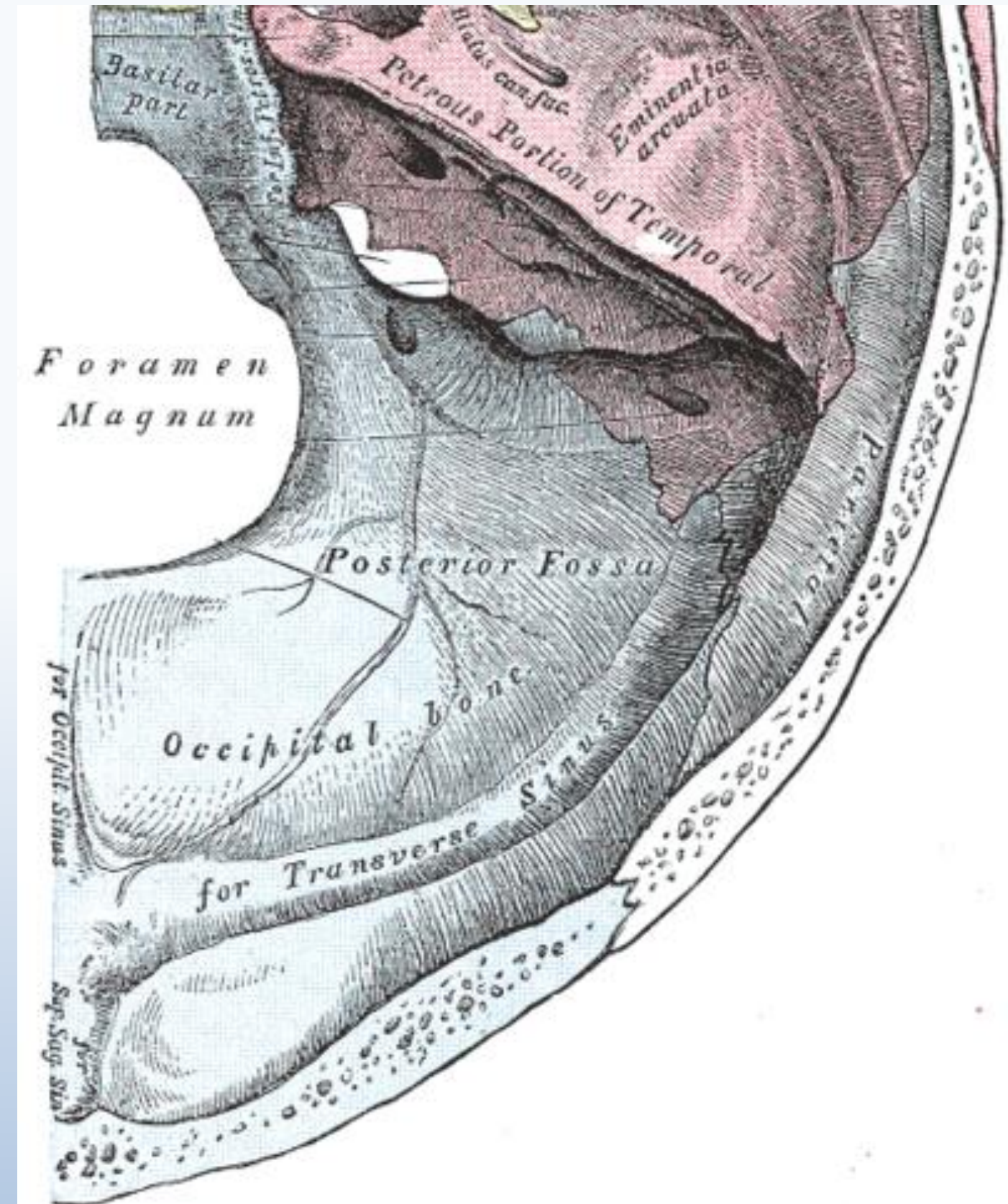
Ingressi anatomici:

- Fessura del tentorio, cranialmente;
- Forame magno, caudalmente;
- Forame giugulare e canale del N. Ipoglosso, lateralmente al forame magno;
- Canale condiloideo, latero-inferiormente al forame magno.



All'interno della fossa cranica posteriore alloggianno: cervelletto, mesencefalo, ponte e midollo allungato.

Un **aumento di pressione** all'interno della FCP può causare spostamenti tissutali tali da determinare sintomatologia e danni improvvisi e immediati.



MALFORMAZIONI DELLA FOSSA CRANICA POSTERIORE



Le malformazioni della fossa cranica posteriore possono presentarsi come entità isolate, ma più spesso si associano ad altre malformazioni del SNC.

Errori e difetti durante lo sviluppo della fossa cranica e del suo contenuto portano a malformazioni congenite della volta cranica, del cervelletto e del tronco encefalico.

Tipicamente, le malformazioni della FCP coinvolgono ugualmente entrambi gli emisferi cerebellari: quadri di ipoplasia o displasia di un solo emisfero cerebellare derivano più probabilmente da lesioni prenatali distruttive.

Circa il 20% di lesioni cerebellari si riscontra nei neonati pretermine, nati prima della 32ma settimana di gestazione. Lo sviluppo cerebellare alterato può essere causato da:

- lesioni distruttive (emorragia o ischemia) con conseguente **perdita** di tessuto cerebellare
- lesioni secondarie (glucocorticoide o sottanutrizione), che portano al **sottosviluppo** del tessuto cerebellare.

Le anomalie congenite della FCP possono essere diagnosticate all'imaging prenatale.

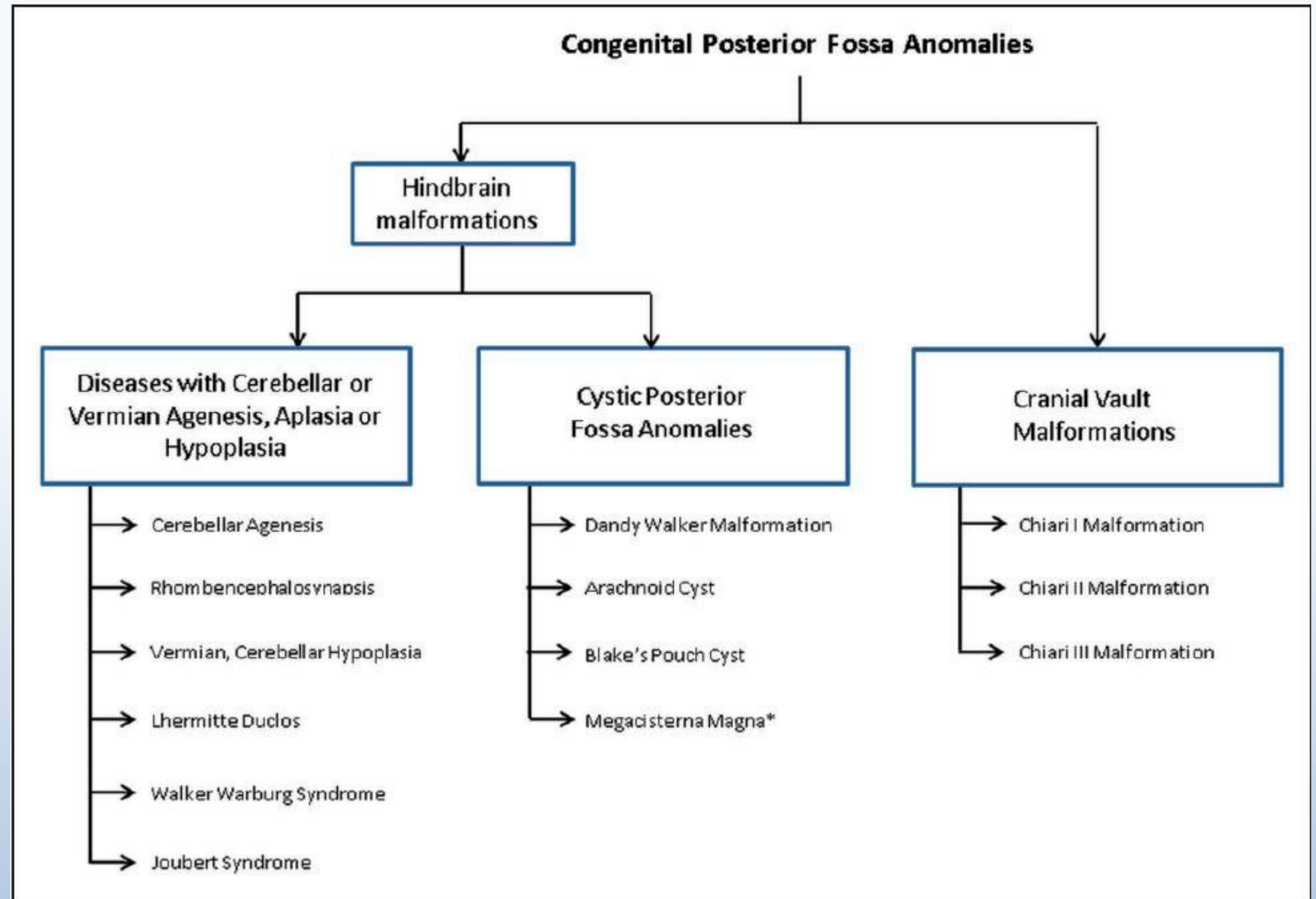


MALFORMAZIONI DELLA FOSSA CRANICA POSTERIORE

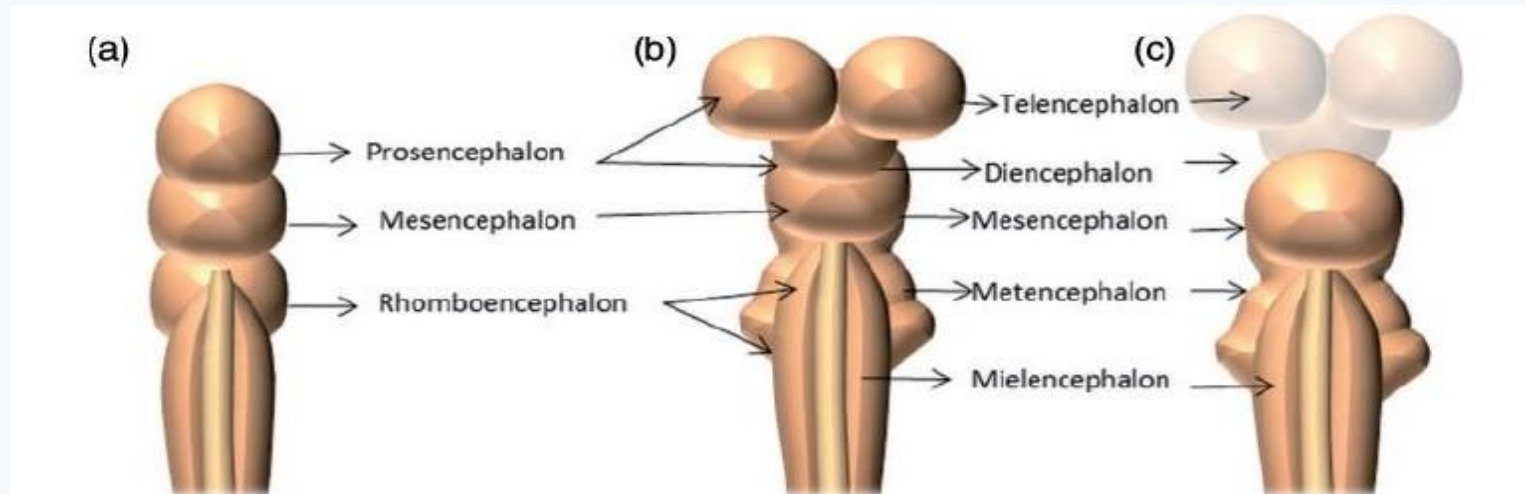
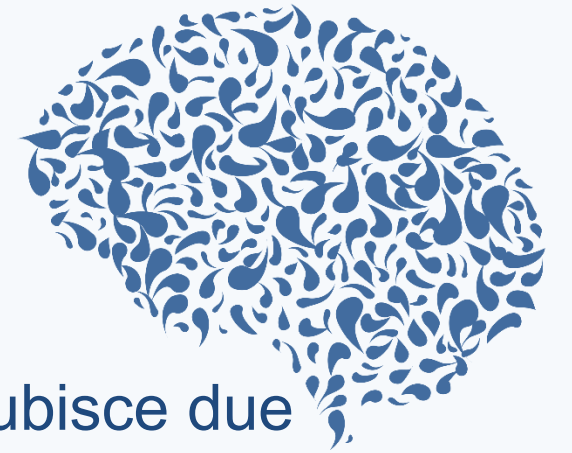
Risulta complesso classificarle e nessuna categorizzazione standard è tutt'oggi ampiamente accettata.

Table 2. Classification of Posterior Fossa Malformations

- A. Abnormalities of the posterior cranial vault
 - 1. Chiari malformations
 - 2. Mega cisterna magna
- B. Paleocerebellar dysgenesis
 - 1. Separate hemispheres
 - a. Dandy-Walker malformation
 - b. Joubert syndrome
 - c. Tectocerebellar dysraphia
 - d. Associated conditions
 - 2. Fused hemispheres (rhombencephalosynapsis)
- C. Neocerebellar dysgenesis
 - 1. Cerebellar agenesis
 - 2. Cerebellar hypoplasia
 - a. Isolated
 - b. Associated conditions
 - 3. Focal cerebellar dysplasia
 - 4. Cerebellar hypertrophy
- D. Pontine dysgenesis
 - 1. Pontine agenesis
 - 2. Pontocerebellar hypoplasia
 - a. Type I
 - b. Type II
 - c. Associated conditions
 - 3. Microdysgenesis



EMBRIOGENESI - CERVELLO PRIMITIVO

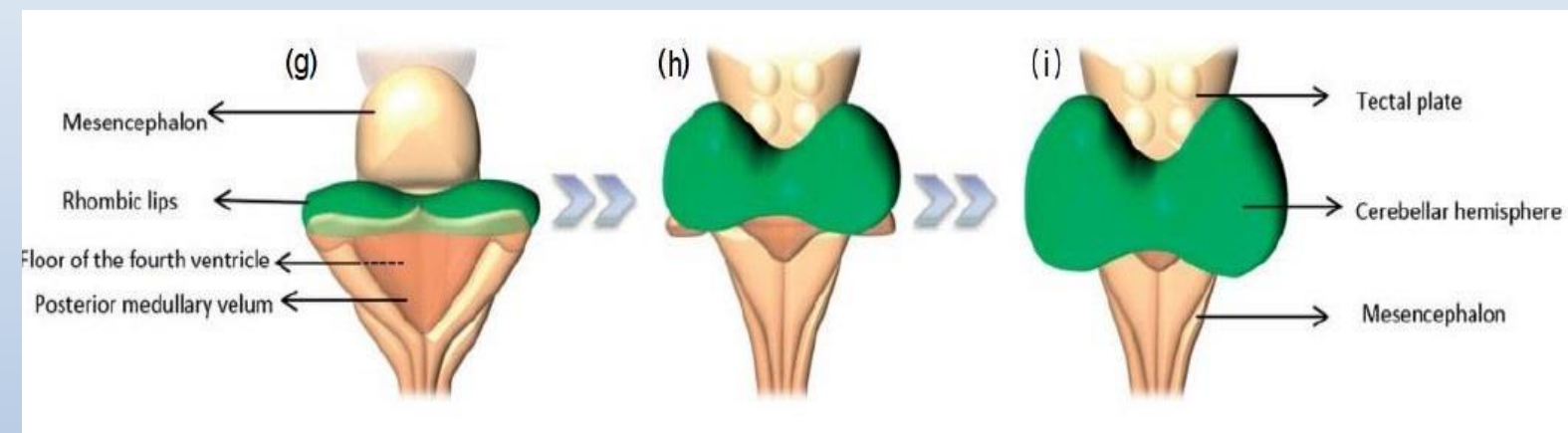
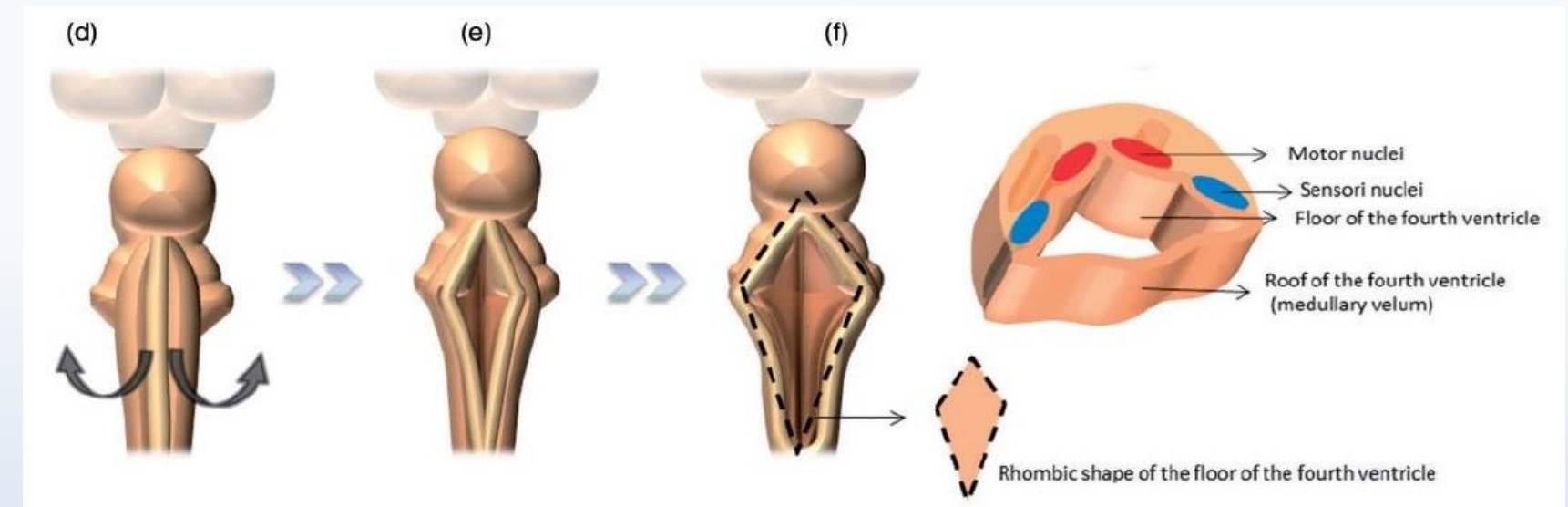


In 3° settimana e.g. il tubo neurale anteriore subisce due costrizioni per formare tre vescicole encefaliche primarie.

Man mano che si sviluppa la flessura pontina, il Rhombencephalon differenzia in altre due vescicole, da cui originano ponte e midollo allungato.

Il sottile tetto del tubo neurale, in seguito ad allargamento e assottigliamento, assume **forma romboidale**, con formazione del pavimento del IV ventricolo, in cui vi sono i neuroblasti da cui provengono le cellule di Purkinje.

Lungo i bordi laterali si avranno due **aree di ispessimento focale**: *rhombic lips*, sito importante di istogenesi.



Le *rhombic lips* si differenziano negli **emisferi cerebellari** a partire dalla 5° settimana gestazionale fino ai 2 anni di vita. Dal dominio anteriore delle *rhombic lips* nascono le cellule granulari che migrano lungo il bordo esterno della corteccia cerebellare (Strato granulare esterno) e, dopo molti mesi, scendono a formare lo Strato granulare interno.

EMBRIOGENESI – PROGRAMMAZIONE GENETICA



Un gran numero di geni è coinvolto nella embriogenesi del cervello primitivo.

Prosencefalo e Mesencefalo esprimono una serie complessa di geni, tra cui **Otx2** e **Gbx2**, i quali risultano centrali per lo sviluppo del **MHB**.

L'MHB, ovvero il confine mesencefalo-posteriore, anche detto organizzatore dell'istmo, è posto tra Mesencefalo e Metencefalo ed esprime molecole di segnalazione che regolano differenziazione e modellazione di Mesencefalo e Rombencefalo, in particolare fattori di crescita di fibroblasti (FGF) e **WNT**.

Inoltre, attraverso l'istmo sono espressi i **geni En1, En2, Pax2 e Pax5** che, se mutati, causano eliminazione delle strutture mesencefaliche e cerebellari: topi KO per En1 hanno presentato aplasia cerebellare completa, a differenza delle forme da delezioni En2, risultate meno gravi, con ipoplasia cerebellare.

Infine, mutazioni del **gene Reln**, presente sul cromosoma umano 7q22, causano Lissencefalia autosomica recessiva con ipoplasia cerebellare: la maggior parte delle cellule di Purkinje non migra e risiede in una sede ectopica e le cellule granulari raggiungono lo strato granulare interno, ma in numero notevolmente ridotto.



TIPI DI MALFORMAZIONI DELLA FOSSA CRANICA POSTERIORE

Nel contesto della fossa cranica posteriore, in base al sito considerato le malformazioni possono essere:

- **Volta cranica:** Malformazioni di Chiari (Tipo 1-3);
- **Liquor Cefalo-rachidiano:** Malformazione di Dandy-Walker, Megacisterna magna, Cisti aracnoidea Retrocerebellare, Cisti della tasca di Blake;
- **Vasi cerebrali e cerebellari:** Malformazioni artero-venose (aneurismi dell'A. basilare);
- **Parenchima cerebellare:** Agenesie, displasie, ipoplasie, atrofie, tumori.

MALFORMAZIONI DELLA VOLTA CRANICA



MALFORMAZIONI DI CHIARI

Eterogeneo gruppo caratterizzato da:

- alterazione della dimensione della FCP;
- erniazione delle tonsille cerebellari (>5 mm) attraverso il forame magno;
- alterazione della circolazione liquorale.

Ipotesi patogenetiche:

- fusione prematura della sincondrosi intraoccipitale posteriore, con sottosviluppo dell'osso occipitale e sovraffollamento delle strutture encefaliche;
- anomalie genetiche sui cromosomi 9 e 15 da cui deriva una FCP di dimensioni ridotte.

Tre tipi principali di Malformazione di Chiari, distinguibili su base embriologica:

- Chiari Tipo 1: difetti **mesodermici**;
- Chiari Tipo 2 e 3: difetti **neuroectodermici**.

L'indagine neuroradiologica di scelta per le M. di Chiari è la **RM** dell'encefalo, del rachide in toto e della giunzione cranio-cervicale.

La **terapia gold standard** è quella chirurgica: **craniectomia decompressiva** della fossa posteriore.

MALFORMAZIONE DI CHIARI I



- Forma **Congenita** o **Acquisita**
- **Incidenza** nella popolazione generale: 1-3%
- **Età** media: infanzia (8-9 aa), età adulta (41-46 aa)
- **Clinica**: vertigini, raucedine, **cefalea** di breve durata in regione **occipitale** o **cervicale superiore**
- Coinvolgimento **T. encefalico**: alterazioni respiratorie, disfunzioni NNCC inferiori (disturbi della deglutizione, dell'udito, nevralgia trigeminale)
- Disturbi da **disfunzione cerebellare**: nistagmo, atassia, disartria
- **Disordini associati**: craniosinostosi, endocrinopatie, iperostosi della FCP (M. di Paget), alterazioni ossee della colonna (scoliosi, Sd di Klippel-Feil), invaginazione basilare (deformazione acquisita del forame magno), **siringomielia** (mielopatia)

MALFORMAZIONE DI CHIARI I - SIRINGOMIELIA



L'incidenza della siringomielia nei pz con M. di Chiari è di circa il 40% nella popolazione pediatrica.

Ipotesi eziopatogenica: movimento pulsatile delle tonsille cerebellari nello spazio subaracnoideo, cui consegue infiltrazione del LCR nel midollo spinale. È stato riscontrato nel midollo spinale di una certa percentuale di adulti un **canale centrale** rotondo, stretto, discontinuo, che si ipotizza possa servire come *nidus* per lo sviluppo di siringomielia.

L'**obliterazione** del canale centrale si verifica nei primi anni di vita in modo *non uniforme* e ciò può spiegare perché si sviluppa siringomielia solo in alcuni soggetti con Chiari.

La decompressione della FCP determina anche risoluzione della siringomielia, ma talvolta i sintomi persistono (atrofia muscolare, disfunzione della colonna dorsale e sindromi del dolore).

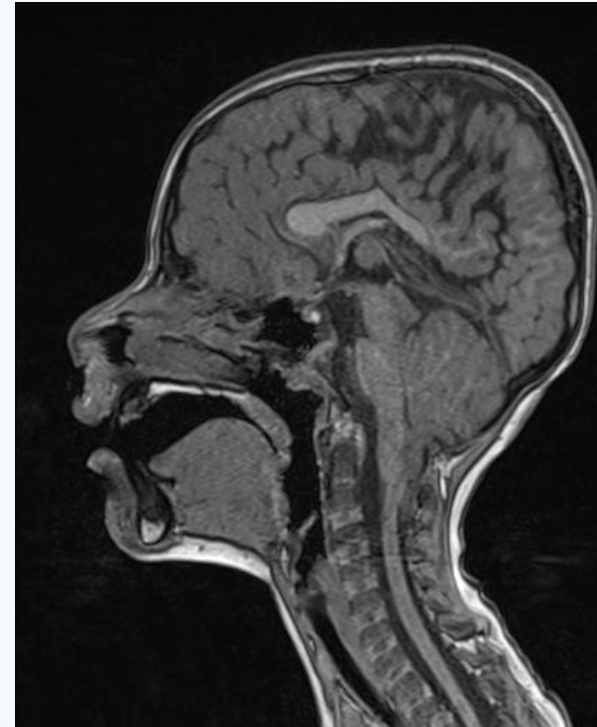
MALFORMAZIONE DI CHIARI II



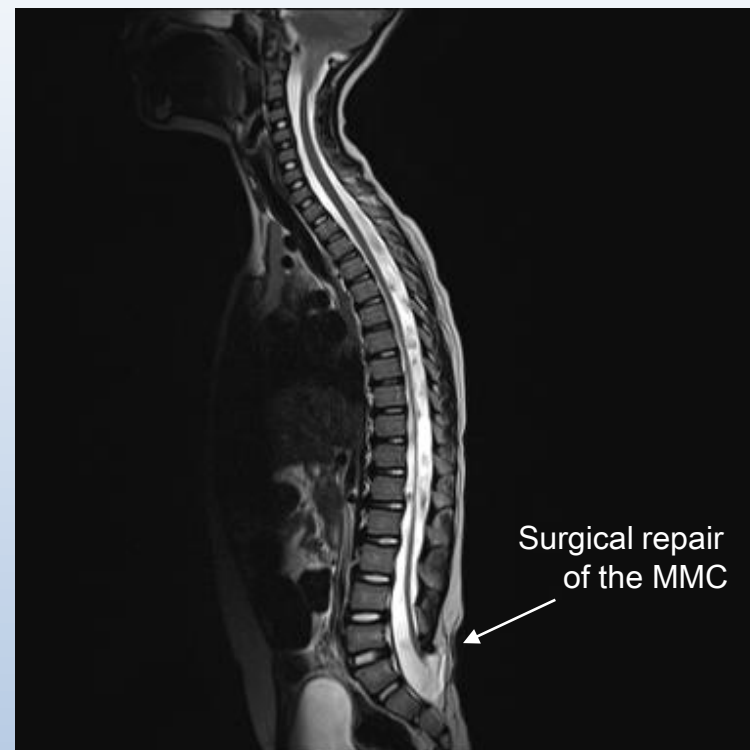
Forma **congenita**, caratterizzata da:

- spostamento inferiore del cervelletto, del midollo e del IV ventricolo;
- piccola fossa posteriore;
- alterazione della chiusura del tubo neurale (mielomeningocele).

Caratteristica: polimicrocircolazione (stenogiria)



Difetto **neuroectodermico**: mancata espressione di molecole di adesione cellulare di superficie nei neuroni del tubo neurale = mancata chiusura del neuroporo posteriore, con fuoriuscita del LCR dal sistema ventricolare embrionale (mancata distensione fisiologica dei ventricoli) e distensione anormale della fossa posteriore.



Incidenza: 1:1.500 nati vivi; Età media alla diagnosi: <2 aa (NCH in emergenza)

Clinica

- Macrocefalia e **idrocefalia**.
- Sintomi di compressione tronco-encefalica: apnea, stridore inspiratorio, bradicardia e disfagia. Spesso si associano ipotonia, tetraparesi e opistotono.

Disordini coesistenti:

- *Alt. Ossee* : cranioschisi, ingrandimento del forame magno e arco posteriore di C1 incompleto;
- *Alt. Ventricolari* : assenza del forame di Magendie o ridotto V del IV ventricolo;
- *Alt. Meningee* : aplasia o ipoplasia delle falci cerebrale e cerebellare e ipoplasia del tentorio;
- *Alt. Encefaliche* : agenesia del corpo calloso, del giro del cingolo, del cervelletto.

MALFORMAZIONE DI CHIARI III



Forma congenita, da difetto **neuroectodermico**.

Caratteristiche: - meningocele occipitale o cervicale,
- piccola fossa posteriore,
- spostamento inferiore del contenuto.

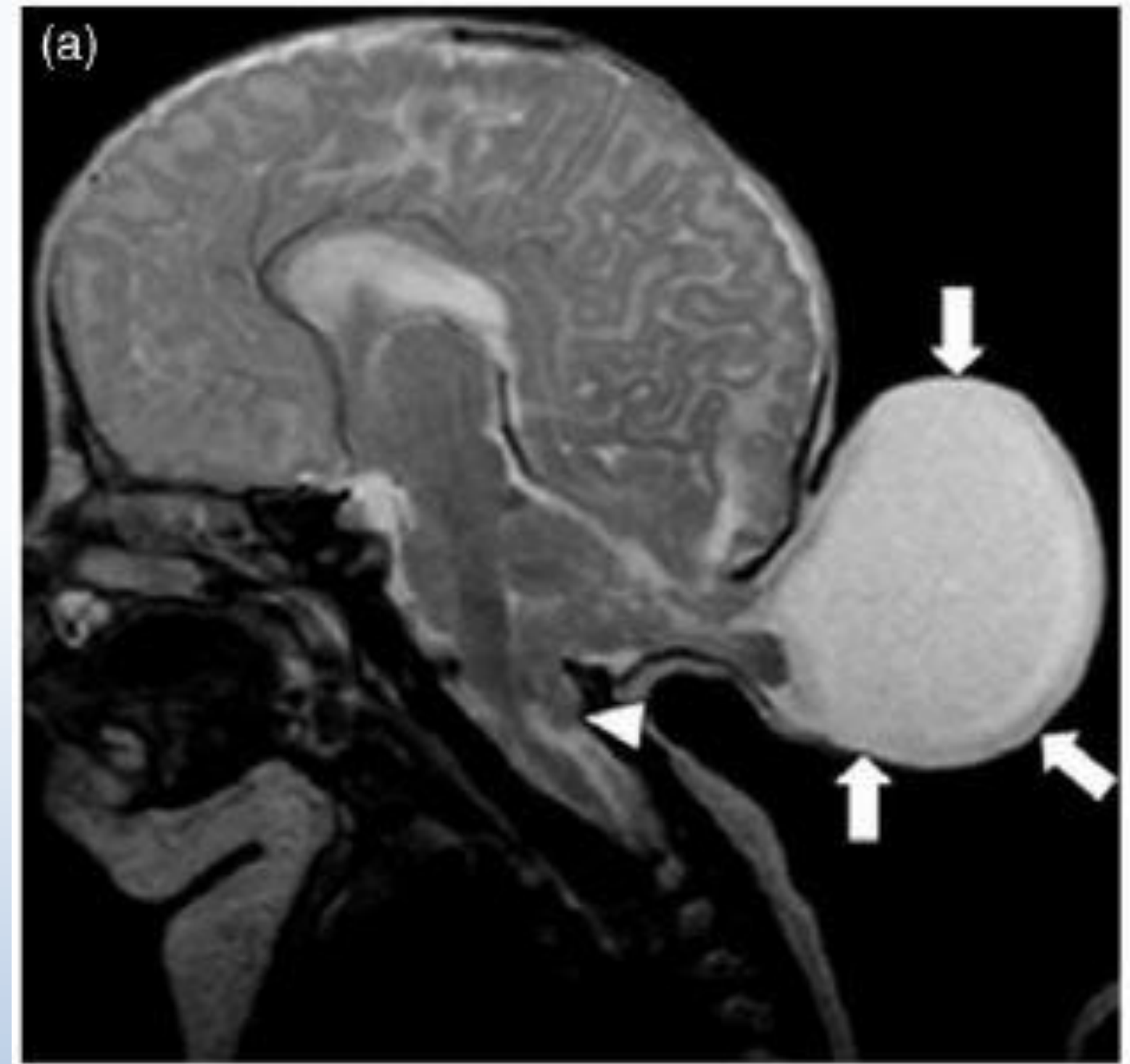
Incidenza: 1% di tutte le M. di Chiari, pz di giovane età.

Clinica

- Nei pz più piccoli: insufficienza respiratoria e alterazione della deglutizione;
- Idrocefalia e mal di testa;
- Displasia, atrofia e gliosi del contenuto erniato;
- Nei pz più grandi: atassia, ipotonia e ritardo dello sviluppo.

Disordini coesistenti:

- *Alt. Ossee* : fusione incompleta dell'arco posteriore di C1 e fusione incompleta degli archi posteriori di altri livelli cervicali;
- Agenesia o disgenesia del corpo calloso;
- Siringomielia.





SOTTOTIPI MALFORMAZIONE DI CHIARI

MALFORMAZIONE TIPO 0

- Presenza di cavi siringomieliici
- FCP di dimensioni inferiori
- Alterazione del flusso del LCR in assenza di erniazione delle strutture romboencefaliche.

MALFORMAZIONE TIPO 1,5

Discesa delle tonsille cerebellari, del tronco encefalico e del IV ventricolo nel forame magno, senza difetti del tubo neurale.

MALFORMAZIONE TIPO 4

Ipoplasia o aplasia del cervelletto, in assenza di ernie e di altre anomalie evidenti del SNC (ipoplasie cerebellari).

MALFORMAZIONI CISTICHE



La maggior parte di queste entità condivide un'origine comune nei **difetti** di segnalazione **neuroepiteliale mesenchimale**.
Forma più comune:

MALFORMAZIONE DI DANDY-WALKER (MDW)



- Può verificarsi come entità isolata o associata ad altre patologie (Sd cranio-cerebello-cardiaca o di Ritscher-Schinzel);
- Nelle forme su base genetica con mutazione in ZIC1, ZIC4, FOXC1, FGF17, LAMC1 e NID1, la MDW può rappresentare l'interruzione dell'interazione tra cervelletto in via di sviluppo e la fossa mesenchimale posteriore;
- **Incidenza:** 1:30.000 nati vivi, F:M=1:1; **età media** alla diagnosi <1 aa; maggior parte dei casi in forma sporadica;
- **Eziopatogenesi:** Anomalia dello sviluppo del verme cerebellare, con mancata chiusura del IV ventricolo che si allarga e sposta verso l'alto il verme cerebellare, arrestando lo sviluppo del tentorio, dei seni trasversi e del confluente dei seni (ingrandimento FCP). Segnalate esposizioni ambientali (alcol e Diabete gestazionale) e infezioni (Rosolia e CMV);
- **Diagnosi:** Amniocentesi (studio infettivo e analisi CMA), Sequenziamento esoma, Neurosonografia fetale e Ecocardiografia fetale (esami ecografici seriali);
- **Prognosi:** varia in base alla presenza di coinvolgimento sistemico (anomalie CV, urogenitali o scheletriche) o all'assenza di anomalie cerebrali associate (normale funzione cognitiva).

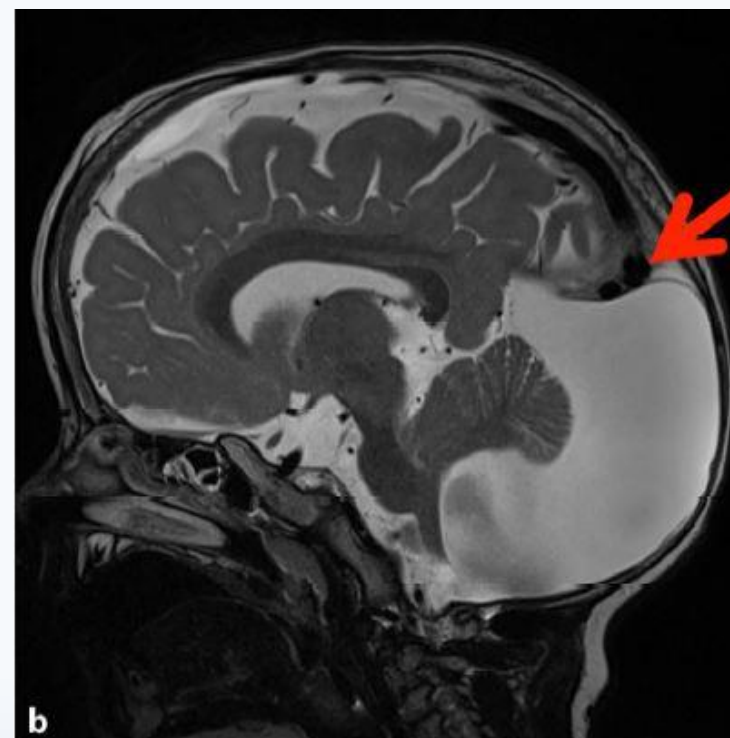
MALFORMAZIONE DI DANDY-WALKER



TRIADE DI CARATTERISTICHE



Dilatazione cistica del IV ventricolo



FCP allargata, con spostamento verso l'alto del tentorio, dei seni laterali e del confluente



Agenesia completa o parziale del verme cerebellare

CLINICA

Segni: oltre il 90% dei casi presenta macrocefalia, idrocefalo e ipertensione endocranica;

Sintomi: ipotonia, paraparesi spastica, lento sviluppo motorio e disabilità intellettuale.

Talvolta in associazione: schizofrenia, depressione, disturbo bipolare.

Anomalie del SNC associate: ventricolomegalia, agenesia corpo calloso, oloprosencefalia, encefalocele.

Anomalie non SNC associate: Malattie cardiache congenite, reni policistici, anomalie di arti e parete add., ernia diaframmatica, genitali ambigui e restrizione della crescita fetale.

Anomalie cromosomiche: Trisomie 9, 13, 18 e 21.

COMPLESSO DANDY-WALKER



CARATTERISTICHE (non sempre tutte presenti):

- 1- Dilatazione cistica del IV ventricolo;
- 2- Anomalie del verme cerebellare;
- 3- Allargamento della FCP;

MALFORMAZIONE DI DANDY- WALKER

- 4- Dislocazione e elevazione del tentorio del cervelletto, dei seni trasversi e laterali, della torcolare;
- 5- Atrofia con occlusione dei forami di Magendie e Luschka;
- 6- Idrocefalo

VARIANTE DI D-W

oppure

MEGACISTERNA
MAGNA (MCM)

In base alla forma della FCP si distinguono le tre entità nel Complesso di Dandy-Walker: MDW, VDW e MCM.

Tutte derivano da insulti intrauterini: se diffusi e gravi si genera MDW, se localizzati si genera VDW, se confinati al IV ventricolo si ottiene MCM.

Trattamento: Posizionamento di uno shunt ventricolo-peritoneale.

MEGACISTERNA MAGNA



Dilatazione della Cisterna magna (>10 mm) che determina allargamento infero-posteriore della FCP. La Megacisterna Magna comunica con il IV Ventricolo e con lo spazio subaracnoideo cervicale.

Imaging utile per fare diagnosi differenziale:

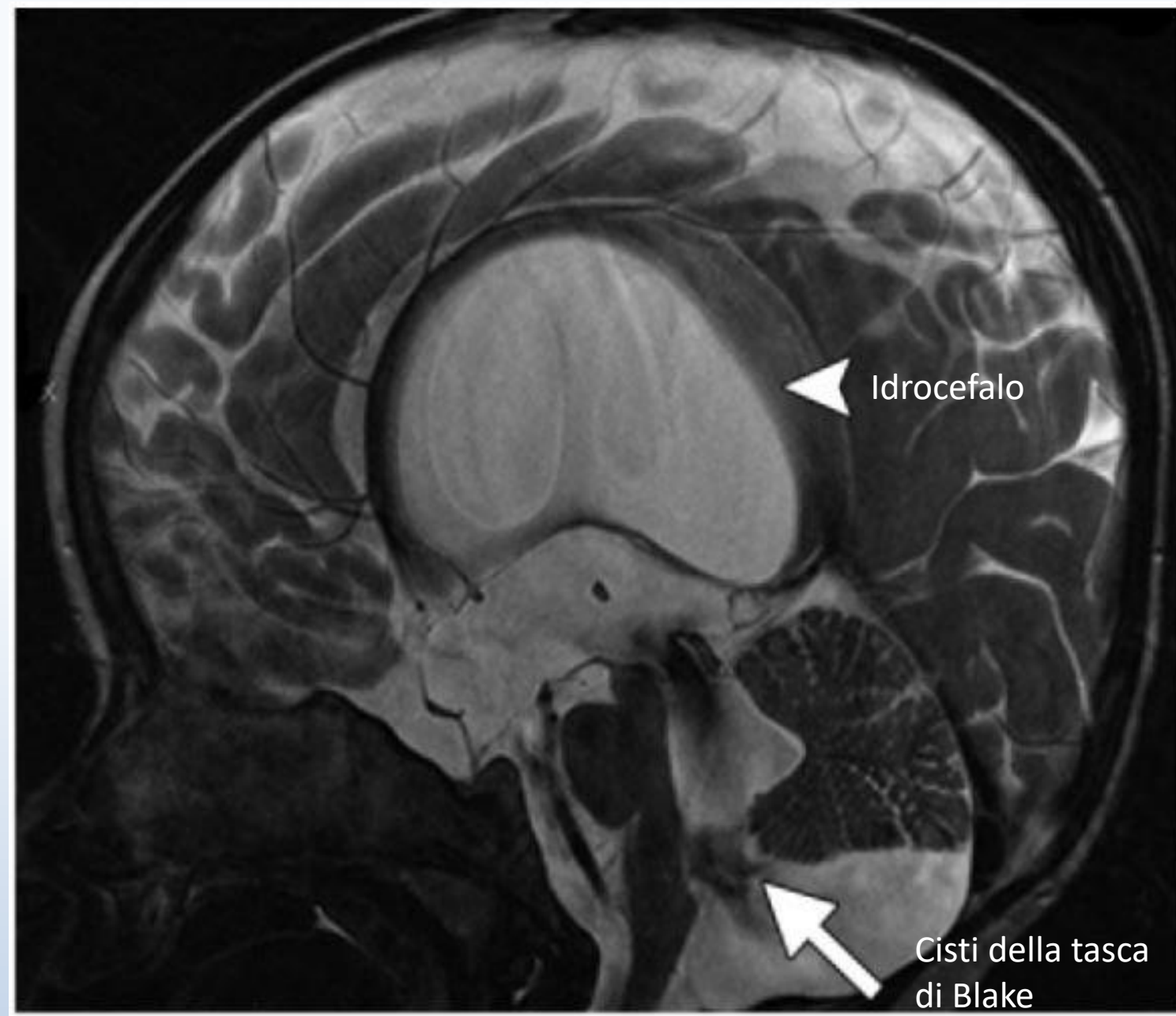
- Verme cerebellare normale;
- Mancanza di effetto massa su cervelletto e falx cerebellare;
- Assenza di idrocefalo (DD Cisti della tasca di Blake)

Ipotesi eziopatogenica:

Permeabilizzazione tardiva della tasca di Blake, che ingrandendosi espande la FCP.

Diagnosi: incidentale, pz asintomatici nel 90-95% dei casi, non necessario follow-up.

CISTI DELLA TASCA DI BLAKE



La **tasca di Blake** è una struttura embrionale che prende parte allo sviluppo della FCP.

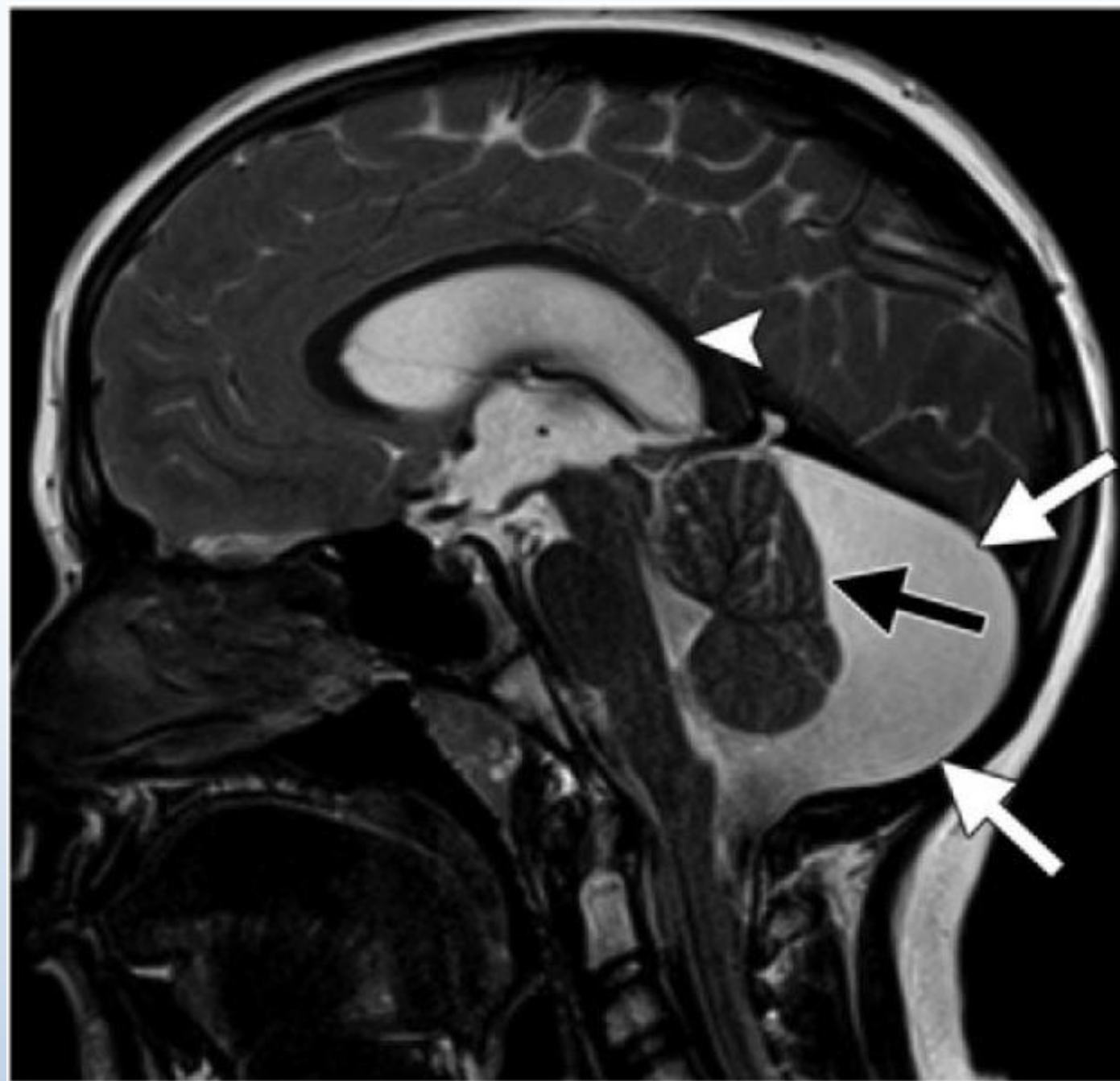
In caso di fallimento della naturale regressione della tasca di Blake, secondario all'ostruzione del flusso del LCR attraverso il forame di Magendie, si genera una raccolta cistica che comunica con il IV Ventricolo dilatato.

Caratteristiche:

- Idrocefalo e ipertensione endocranica (DD con MCM)
- Macrocefalia
- Normale anatomia e dimensione del verme cerebellare, con rotazione da lieve a moderata
- Normale dimensione della Cisterna Magna e della FCP

A lungo termine, gli esiti dipendono dalle complicanze neurochirurgiche (shunt ventricolo-peritoneale).

CISTI ARACNOIDEA RETROCEREBELLARE



Cisti leptomeningeale benigna, si sviluppa dalla separazione o duplicazione della membrana aracnoidea, cui consegue riempimento con LCR.

Caratteristiche:

- Allargamento FCP
- Effetto massa della cisti
- Cervelletto normalmente formato

La cisti aracnoidea retrocerebellare non comunica con il IV ventricolo o con lo spazio subaracnoideo e può aumentare di dimensione col tempo.

Possono essere presenti **idrocefalo** e **macrocefalia**.



Grazie per l'attenzione



BIBLIOGRAFIA

- A. Persico et al. Manuale di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza, pagg. 983-986;
- L. Pavone, M. Ruggieri. Neurologia Pediatrica, pagg. 225-230;
- Charles E. Niesen. Malformations of the Posterior Fossa: Current Perspectives. Semin Pediatr Neurol. 2002 Dec;9(4):320-34;
- Claudia Cotes, Eliana Bonfante, et al. Congenital basis of posterior fossa anomalies. Neuroradiol J. 2015 Jun;28(3):238-53;
- T. Struffert. Anatomie und Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube. Radiologe. 2016 Nov;56(11):960-966. German;
- Rui Santos, Khalid Khashoggi, Angela Byrne. Posterior Fossa Malformations;
- Langston T. Holly and Ulrich Batzdorf. Chiari malformation and syringomyelia. J Neurosurg Spine. 2019 Nov 1;31(5):619-628;
- Bosemani, Thangamadhan et al. Congenital abnormalities of the posterior fossa. Radiographics. 2015 Jan-Feb;35(1):200-20;

BIBLIOGRAFIA



- Yoko T. Udaka, Roger J. Packer. Pediatric Brain Tumors. *Neurol Clin.* 2018 Aug;36(3):533-556;
- Moawia Mohammed Ali Elhassan & Haytham Hussein Mohammed Osman & Jeannette Parkes. Posterior cranial fossa tumours in children at National Cancer Institute, Sudan: a single institution experience. *Childs Nerv Syst.* 2017 Aug;33(8):1303-1308;
- Elsa Magro & Tim E. Darsaut et al. Arteriovenous malformations of the posterior fossa: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien).* 2020 Apr;162(4):905-910;
- Adam M. Olszewskia and Mark R. Proctor. Headache, Chiari I malformation and foramen magnum decompression. *Curr Opin Pediatr.* 2018 Dec;30(6):786-790;
- Gustavo Gumz Correa, La'zaro Faria Amaral and Leonardo Modesti Vedolin. Neuroimaging of Dandy-Walker Malformation: new concepts. *Top Magn Reson Imaging.* 2011 Dec;22(6):303-12;
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Ana Monteagudo. Dandy-Walker Malformation. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Dec;223(6):B38-B41.