

Elaborato dalla Dott.ssa Grazia Volpe con la collaborazione della Dott.ssa Margherita Scarrone
Dipartimento Donna-Bambino-Neonato – SSD Diagnosi Prenatale e Chirurgia Fetale
Fondazione Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Primigravida

34 anni, anamnesi patologica muta

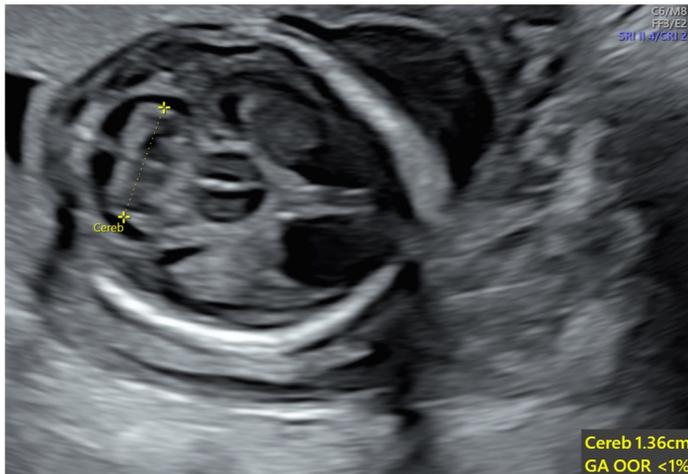
Test combinato → alto rischio di T21 (1:84), NT 3.1 mm.

Villocentesi → cariotipo ed array-CGH nella norma, eseguito stoccaggio del materiale prelevato

Riscontro ad ecografia premorfologica di anomalie cerebrali multiple.

Inviata presso il nostro centro per esecuzione di neurosonografia fetale a 19 settimane.

Dopo consulenza con genetista avviato ESOMA del materiale stoccato.



Qual è il sospetto diagnostico?

1. Tubulinopatia
2. Sindrome di Walker-Warburg
3. Sindrome di Joubert
4. Ipoplasia cerebellare isolata

Elaborato dalla Dott.ssa Grazia Volpe con la collaborazione della Dott.ssa Margherita Scarrone
Dipartimento Donna-Bambino-Neonato – SSD Diagnosi Prenatale e Chirurgia Fetale
Fondazione Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Primigravida

34 anni, anamnesi patologica muta

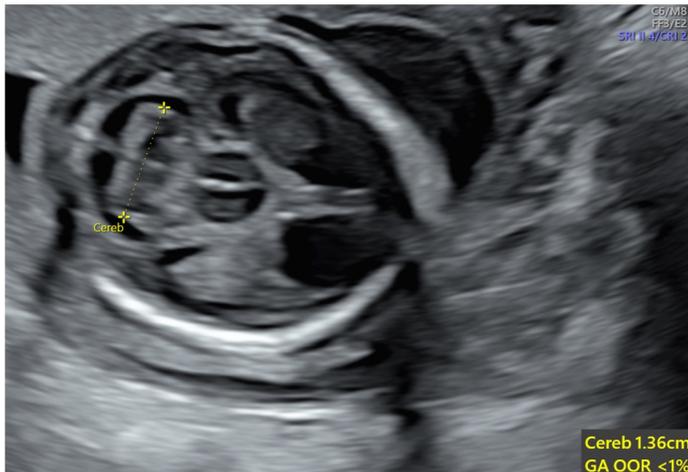
Test combinato → alto rischio di T21 (1:84), NT 3.1 mm.

Villocentesi → cariotipo ed array-CGH nella norma, eseguito stoccaggio del materiale prelevato

Riscontro ad ecografia premorfologica di anomalie cerebrali multiple.

Inviata presso il nostro centro per esecuzione di neurosonografia fetale a 19 settimane.

Dopo consulenza con genetista avviato ESOMA del materiale stoccato.



Qual è il sospetto diagnostico?

1. **Tubulinopatia**
2. **Sindrome di Walker-Warburg**
3. **Sindrome di Joubert**
4. **Ipoplasia cerebellare isolata**

Elaborato dalla Dott.ssa Grazia Volpe con la collaborazione della Dott.ssa Margherita Scarrone
Dipartimento Donna-Bambino-Neonato – SSD Diagnosi Prenatale e Chirurgia Fetale
Fondazione Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

TUBULINOPATIA

Work-up diagnostico

- **Ecografia di riferimento e neurosonografia (19+0):** microcefalia, mancata visualizzazione del cavo del setto pellucido. Ventricolomegalia bilaterale lieve. Ipoplasia del corpo calloso. Ipoplasia cerebellare. Kinking del tronco encefalico. Restante anatomia ecograficamente indagabile nella norma.
- **RMN encefalo fetale:** aspetto diffusamente dismorfico del tronco encefalico e del cervelletto, quest'ultimo marcatamente ipoplasico. Aspetto displasico della giunzione diencefalo-mesencefalica. Il parenchima degli emisferi cerebrali appare modestamente assottigliato, i ventricoli laterali discretamente ampliati. Ipoplasico il corpo calloso.
- **Diagnosi invasiva ed esoma (eseguito presso il centro di provenienza):** presenza della variante c.167C>T (p. Thr56Met) nel gene TUBA1A in eterozigosi.
- **Counselling multidisciplinare** (neuroradiologo, genetista, ginecologo)

→ La coppia decide per interruzione terapeutica della gravidanza.



Elaborato dalla Dott.ssa Grazia Volpe con la collaborazione della Dott.ssa Margherita Scarrone
Dipartimento Donna-Bambino-Neonato – SSD Diagnosi Prenatale e Chirurgia Fetale
Fondazione Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Tubulinopatie

Gruppo di anomalie cerebrali riconducibili a varianti patogenetiche di geni che codificano per differenti isotipi di tubulina.

Le tubuline sono gli elementi costitutivi dei microtubuli, sono eterodimeri non covalenti composti da un monomero α ed uno β di tubulina. I microtubuli sono coinvolti nei processi embriogenetici cerebrali. Varianti patogene nei geni che codificano per le tubuline influenzano il processo di eterodimerizzazione compromettendo la stabilità dei microtubuli ed alterando i processi di divisione e migrazione neuronale.

- **Aspetto ecografico:** ampio spettro di malformazioni cerebrali. Le malformazioni più comuni sono lissencefalia, pachigiria, microlissencefalia, disgiria, ipoplasia del verme e del tronco encefalico, anomalie del corpo calloso e displasia corticale cerebellare. Sono stati identificati due pattern
 1. Forma severa: microlissencefalia, matrici germinali aumentate di dimensioni, kinked del tronco encefalico.
 2. Forma lieve: caratteristiche non specifiche tra cui tronco encefalico asimmetrico, disgenesia del corpo calloso, mancanza di opercolarizzazione della fessura silviana e distorsione della porzione anteriore della fessura interemisferica, aspetto dismorfico dei gangli della base.
- **Prognosi:** ampio spettro di manifestazioni cliniche, ritardo dello sviluppo motorio e cognitive, epilessia, diplegia facciale e strabismo.

Bibliografia:

- Hagege R. et al, Spectrum of brain malformations in fetuses with mild tubulinopathy, *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Jun;61(6):740-748.
Cabet S. et al, Two different prenatal imaging cerebral patterns of tubulinopathy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57:493-497.