

## La displasia setto-ottica o sindrome di de Morsier e i difetti della linea mediana

Roberto Toni<sup>1,2,3</sup>

© Springer International Publishing AG 2017

Il 9 novembre 1880 il neuroanatomico di formazione psichiatrica Lorenzo Tenchini, allievo di Cesare Lombroso a Pavia, con il quale intrattenne rapporti scientifici per tutta la vita [1] descrisse, per primo, il caso autoptico di un bambino di 2,5 anni, deceduto per meningo-encefalite acuta presso l'Ospedale San Matteo, il cui cervello presentava agenesia del setto pellucido (aSP), distacco del fornice (fx) dal corpo calloso (CC) e mancanza della commessura grigia intertalamica e dei due piedi dell'ippocampo [2] (Fig. 1a).

Nei successivi 60 anni, l'aSP venne osservata sia in sede autoptica, in sei casi adulti, di cui uno con atrofia del nervo ottico (AO) sinistro (descritta per primo da H. Magnus nel 1884) e in due casi fetali (3° e 4° mese) sia *in vivo*, mediante pneumoencefalografia, in due casi adulti. Solo nel 1941, però, il neurochirurgo David L. Reeves descrisse, al Children's Hospital di Los Angeles, un caso di aSP in un bambino di 7 mesi (Fig. 1b–d) che presentava anche amaurosi (deficit visivo) da AO (atrofia primaria della papilla), assenza bilaterale di riflesso fotomotore (indicativo di lesione dei nervi ottici), strabismo e nistagmo [3].

---

Dedicato alla memoria del Prof. Melvin M. Grumbach, di cui chi scrive ebbe il privilegio di apprezzare la simpatia, il dinamismo scientifico e l'eleganza nel porgere.

---

✉ R. Toni  
[roberto.toni@unipr.it](mailto:roberto.toni@unipr.it); [roberto.toni@unibo.it](mailto:roberto.toni@unibo.it);  
[roberto.toni@tufts.edu](mailto:roberto.toni@tufts.edu)

<sup>1</sup> Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma, Parma, Italia

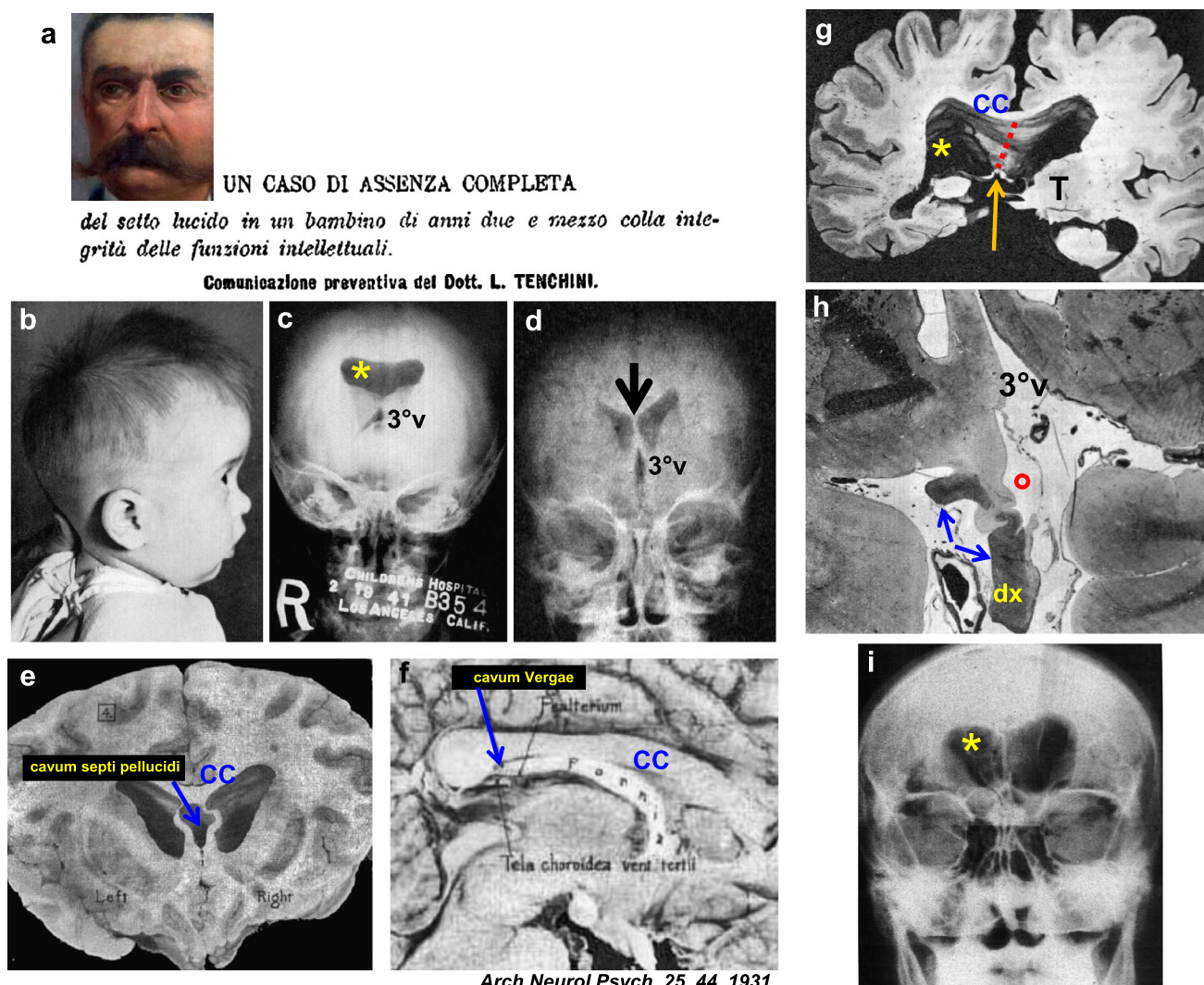
<sup>2</sup> Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, Bologna, Italia

<sup>3</sup> Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

Reeves focalizzò la sua discussione sull'eziopatogenesi disembrionogenetica dell'aSP, considerando l'AO un'associazione malformativa frequente in condizioni di alterato sviluppo del proencefalo mediano, quali l'agenesia del corpo calloso, che lui stesso aveva osservato e le cisti sia del SP o V ventricolo cerebrale, sia del CC o ventricolo di Verga o VI ventricolo cerebrale (Fig. 1e, f), senza però inquadrare aSP e AO in una entità nosologica specifica. Ulteriori 3 casi autoptici (2 adulti, 1 bambino) e 23 casi pneumoencefalografici (17 bambini, 5 adulti) di aSP, tra questi ultimi 11 con difetti visivi (amaurosi, strabismo, nistagmo), dei quali 6 con AO, furono pubblicati nei 14 anni seguenti.

Infine, nel 1956, il neurologo svizzero Georges Gustave Louis de Morsier, a Ginevra, descrisse il caso autoptico di una donna di 84 anni, deceduta per verosimile insufficienza multiorgano (pielonefrite necrosante, bronchiolite purulenta, trombosi venosa cerebrale settica), con aSP parziale, distacco del fx dal CC e chiasma ottico ipoplasico e malformato (Fig. 1g, h). de Morsier osservò l'aSP anche per via pneumoencefalografica (Fig. 1i), in un uomo di 44 anni, alcolista con *delirium tremens* e trauma cranico, portatore di AO sinistra, coniato per questa associazione il termine *displasia setto-ottica* (DSO—MIM182230) [4]. Inoltre, come aveva già osservato Reeves, pur senza farvi riferimento, de Morsier notò che in numerosi casi (13/36 ≈ 30%) erano presenti difetti della linea mediana (cosiddette disrafie), sia di sviluppo del proencefalo (agenesia/ipoplasia del CC, microcefalia) che del massiccio facciale (cranioschisi, labio-palatoschisi o labbro leporino, palato ogivale, ugola bifida, craniosinostosi/ipoplasia facciale/sindattilia), oggi compresi nell'oloprosencefalia (MIM236100).

Nel 1959, poi, fu rilevato che l'oloprosencefalia (descritta nel 1822 dal naturalista francese E.G. St-Hilaire come arinencefalia, per la supposta assenza selettiva della porzione olfattiva del telencefalo, il rinencefalo e poi definita olo-



Arch Neurol Psych 25, 44, 1931

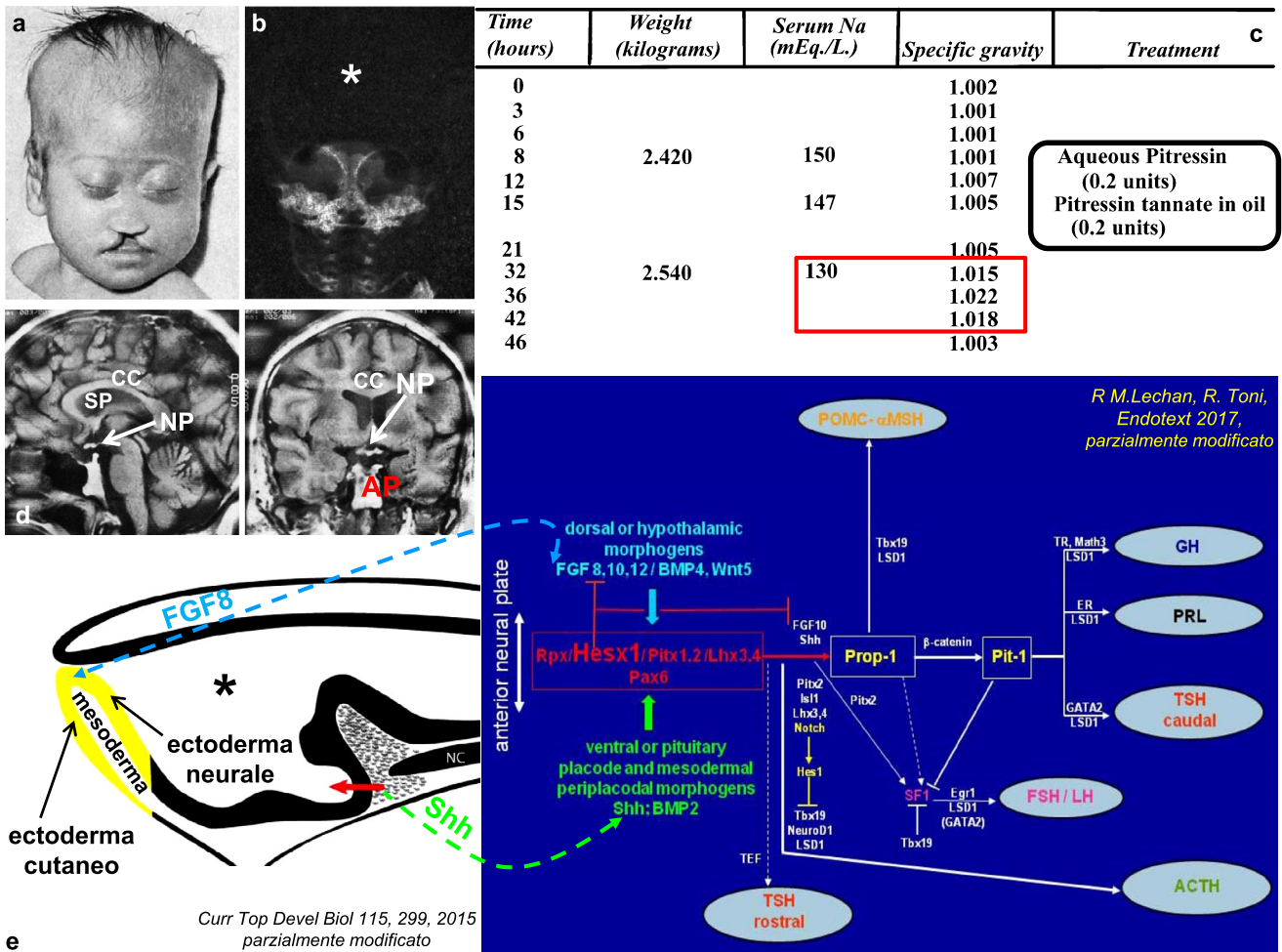
**Fig. 1** (a) Ritratto dell'anatomico Lorenzo Tenchini e frontespizio della sua comunicazione sulla DSO. Tenchini studiò anatomia umana a Pavia con Giovanni Zoja, che fu allievo di Bartolomeo Panizza, a sua volta Maestro di Camillo Golgi (Nobel per la Medicina nel 1906). Un anno dopo questo lavoro Tenchini si spostò a Parma, dove tenne la cattedra di anatomia umana e la consulenza ospedaliera di psichiatria e medicina legale sino alla morte, nel 1906; (b) lattante studiato nel 1941 da Reeves, la cui pneumoencefalografia mostra (c) ventricolo telencefalico unico (*asterisco*) per assenza del SP, ben visibile in (d) un soggetto di controllo (*freccia*); (e) cisti del SP (*freccia*) o V ventricolo cerebrale e (f) cisti del CC (*freccia*) o ventricolo di Verga (dall'anatomico e psichiatra Andrea Verga di Pavia, anch'egli allievo di Panizza),

che possono mimare l'aSP; (g) sezione macroscopica frontale del cervello della donna anziana studiata da de Morsier, a livello della parte posteriore del talamo (*T*). È presente un ventricolo telencefalico unico (*asterisco*) in assenza di SP (il cui decorso è schematizzato dal tratteggio rosso), con il fornice "crollato" verso il basso (*freccia*), completamente staccato dal corpo calloso (*CC*), situato in alto; (h) sezione istologica frontale, a livello del chiasma ottico (*freccia*), che appare distorto e ruotato, a destra, verso il basso, provvisto dorsalmente di un recesso di tipo embrionale o ventricolo ottico (*cerchio rosso*), sottostante a un 3° ventricolo di dimensioni ridotte; (i) pneumoencefalografia dell'uomo adulto studiato da de Morsier, che presenta ventricolo telencefalico unico (*asterisco*) per aSP

prostencefalia) poteva associarsi all'assenza dell'adenoi-fisi [5] e circa 10 anni più tardi fu confermato che nei neonati oloprosencefalici era rilevabile ipopituitarismo [6], primariamente deficit di ACTH e ADH (Fig. 2a–c). Infine, nel 1970, Melvin Grumbach (scomparso il 4 ottobre 2016) e il suo gruppo a San Francisco osservarono, con la pneumoencefalografia, aSP in 3 di 9 bambini tutti con amaurosi e nanismo ipofisario (deficit di GH, oggi sappiamo l'ipopituitarismo più frequente) [7] e, in 6 ulteriori casi analo-

ghi, 2 bambini anche con diabete insipido [8], concludendo che la DSO era una malformazione proencefalica con deficit ipotalamico antero- e postero-ipofisotropo.

Verso la fine degli anni '90 del XX secolo, con l'affermarsi delle indagini genetiche sulla DSO, sono stati riportati anche casi associati a deficit gonadotropinico (ipogonadismo ipogonadotropo) e/o neuroipofisi ectopica (NE) (Fig. 2d). Quest'associazione si realizza perché lo sviluppo del SP dipende dalla parete anteriore del diencefalo (c.d. lamina ter-



**Fig. 2** (a) Caso di oloprosencephalia con labio-palatoschisi (21 giorni di età) e dimostrazione pneumoencefalografica (b) di ventricolo unico proencefalico (asterisco) con atrofia della corteccia cerebrale [6]; (c) in questo caso fu evidenziata, per la prima volta, l'assenza di modificazioni del peso specifico urinario in presenza di ipernatremia ma il suo incremento a seguito di somministrazione di ADH (pitressina), indicando una condizione di diabete insipido (DI), da verosimile malformazione dell'asse ipotalamo-neuroipofisario. Oggi sappiamo che nei soggetti con difetti della linea mediana la presenza di DI si associa con una neuroipofisi ectopica (NE) (*Eu J Endocrinol* 165, 411, 2011); (d) MRI in T1 di soggetto con NE (caso personale). In sezione sagittale, a sn, si nota il "bright spot" (freccia) della neuroipofisi (NP) situato a livello del chiasma ottico, in presenza di una sella turcica sottostante apparentemente vuota. In sezione coronale (dx), si osserva la NP a livello chiasmatico (freccia) mentre l'adenopofisi (AP) risulta ipoplasica entro la sella turcica. Il SP e CC sono presenti; (e) a sn: sezione sagittale

dx dell'estremità anteriore, chiusa, del tubo neurale (c.d. piatto neurale anteriore), la cui cavità interna formerà il ventricolo proencefalico (asterisco). I due labbri ectodermici del tubo si continuano all'esterno con l'ectoderma della futura pelle (in giallo). A questo livello si verifica una secrezione continua di FGF8, che regola sia lo sviluppo della parete anteriore del proencefalo (futuro diencefalo, con vescicole ottiche, bulbi olfattivi, lamina terminale, SP, ipotalamo, NP) sia, a partire dalla futura pelle, quello dell'AP e del mesoderma facciale, posto davanti al proencefalo anteriore. Quest'azione è integrata (freccia rossa) con l'espressione di Sonic hedgehog (Shh) da parte del mesoderma davanti alla notocorda (NC), che formerà la porzione mediana del massiccio facciale. A dx: il rilascio di FGF8 è regolato, in modo inibitorio, dal prodotto del gene omeobox HESX1, che contribuisce anche ad inibire l'azione di FGF10 sullo sviluppo dell'AP. Pertanto, sia un'alterazione in HESX1 che in Shh conducono a disregolazione combinata dello sviluppo di proencefalo mediano, AP e massiccio facciale

minale), dal quale si differenziano, ventralmente, anche l'ipotalamo anteriore o chiasmatico, sede dei neuroni a GnRH e la neuroipofisi [9]. In particolare, per la prima volta nel 1998, è stato provato sia in un modello murino sia in due fratelli da genitori consanguinei, che una mutazione puntiforme con sostituzione nucleotidica (missenso) in omozigosi del gene omeobox HESX1, che controlla lo sviluppo delle strutture mediane proencefaliche (vescicole ottiche, bulbi ol-

fattivi, ipotalamo, neuroipofisi), ectodermiche (tasca di Rathke) e mesodermiche craniche (frontale, etmoide, sfenoide, mascellare) (Fig. 2f) conduce a un fenotipo di DSO con panipofuitarismo (PIP) e NE [10].

Infine, è evidente sino da un caso del 1816, con ipoplasia etmoidale, sfenoidale e assenza di bulbi olfattivi, che difetti della linea mediana possono associarsi alla sindrome di Kallman (SK) [11], della quale oggi è nota un'associa-



zione fenotipica con DSO e PIP (circa 8% dei pazienti) da mutazioni in *FGFR1/FGF8/PROKR2* [12].

Pertanto, è ragionevole credere che DSO e SK, in maggioranza originanti da mutazioni geniche differenti tra loro rappresentino, in realtà, espressioni fenotipiche di una stessa malformazione, l'oloprosencefalia [13, 14], come già 60 anni fa de Morsier aveva intuito, descrivendo sia la DSO che la “displasia olfatto-genitale” tra le disrafie cranioencefaliche [11], oggi note come difetti della linea mediana.

**Conflitto di interesse** L'autore Roberto Toni dichiara di non avere conflitti di interesse.

**Consenso informato** Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

**Studi sugli animali** L'autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

## Bibliografia

1. Toni R, Bassi E, Montaldo S, Porro A (2016) Lorenzo Tenchini and his masks. An anatomical clinical collection of the late 19th century at the Universities of Parma and Turin. *Skyrà, Milano*, pp 1–230
2. Tenchini L (1880) Un caso di assenza completa del setto lucido in un bambino di anni due e mezzo colla integrità delle funzioni intellettuali. *Boll Scient* 2:65–68
3. Reeves DL (1941) Congenital absence of the septum pellucidum. *Bull Johns Hopkins Hosp* 69:61–71
4. de Morsier G (1956) Etudes sur les dysraphies cranio-encéphaliques. III Agénésie du septum lucidum avec malformation du tractus optique. La dysplasia septo-optique. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 77:267–292
5. Yakovlev P (1959) Pathoarchitectonic studies of cerebral malformations. III Arrhinencephalies (holotelencephalies). *J Neuropath Exper Neurol* 18:22–55
6. Hintz RL, Menking M, Sotos JF (1968) Familial holoprosencephaly with endocrine dysgenesis. *J Pediat* 72:81–87
7. Hoyt WF, Kaplan SL, Grumbach MM et al (1970) Septo-optic dysplasia and pituitary dwarfism. *Lancet* 1:893–894
8. Kaplan SL, Grumbach MM, Hoyt WF (1970) A syndrome of hypopituitary dwarfism, hypoplasia of the optic nerves and malformation of prosencephalon: report of six patients. *Pediatr Res* 4:480–481
9. Lechan RM, Toni R (2016) Functional anatomy of the hypothalamus and pituitary. In: Grossman A, Karbonitis M (eds) *Pituitary disease and neuroendocrinology*. [www.endotext.org](http://www.endotext.org)
10. Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ et al (1998) Mutations in the homeobox gene *HESX1/Hesx1* associated with septooptic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet* 19:125–133
11. Toni R (2014) La sindrome di Maestre de San Juan-Kallman-de Morsier. *L'Endocrinologo* 15:82–85
12. Raivio T, Avbelj M, McCabe MJ et al (2012) Genetic overlap in Kallmann syndrome, combined pituitary hormone deficiency, and septo-optic dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E694–699
13. McCabe ML, Gaston-Massuet C, Tziaferi V et al (2011) Novel *FGF8* mutations associated with recessive holoprosencephaly, craniofacial defects, and hypothalamo-pituitary dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E1709–E1718
14. Vaaralahti K, Raivio T, Koivu R et al (2012) Genetic overlap between holoprosencephaly and Kallmann syndrome. *Mol Syndromol* 3:1–5