

# Revisión bibliográfica: Mielomeningocele. A propósito de un caso.

Trabajo Final de Grado.  
Carlota Espejo Díaz.  
Departamento de Embriología y Anatomía Humanas.  
Tutora: M<sup>a</sup> Ángeles Gascón Villarig

## Índice de contenido

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	2
PALABRAS CLAVE.....	2
PLANTEAMIENTO.....	2
MATERIAL Y MÉTODOS.....	2
ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	3
1 INTRODUCCIÓN.....	3
2 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO .....	3
3 RECUERDO DEL DESARROLLO EMBRIONARIO DEL TUBO NEURAL [6, 7, 8, 9, 10].....	4
4 CLASIFICACIÓN DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL (11,12,13).....	14
5 PROFILAXIS.....	18
6 DIAGNÓSTICO PRENATAL.....	21
7 COMPLICACIONES ASOCIADAS AL MIELOMENINGOCELE.....	24
8 TRATAMIENTO.....	25
9 CONSIDERACIONES SOCIALES.....	28
CASO CLÍNICO.....	29
DISCUSIÓN.....	32
BIBLIOGRAFÍA.....	33

## RESUMEN

El mielomeningocele es, a día de hoy, uno de los defectos del tubo neural, que siendo compatible con la vida, más gravedad reviste y más secuelas neurológicas asocia. Implica un importante aumento de la morbimortalidad en los pacientes afectados, así como una importante disminución de la calidad de vida de los mismo a corto, medio y largo plazo. A pesar de la mejora en las técnicas de screening prenatal y de la generalización de las medidas de profilaxis, persiste la incidencia de esta patología, si bien ha disminuido en gran medida. Se realiza a continuación una revisión de los principales hitos que llevan al desarrollo de este defecto, tanto a nivel embrionario como molecular. Se revisan, así mismo, la incidencia, la profilaxis, las complicaciones asociadas, las principales técnicas de diagnóstico prenatal, y el tratamiento; a propósito de un caso acontecido en el Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

## ABSTRACT

Myelomeningocele is nowadays one of the most severe congenital malformation involving the neural tube. This condition involves several neurological consequences, as well as an increase in morbimortality and an important decrease in the quality of life for these patients. Despite the improvements in prenatal screening techniques and the escalation of prophylaxis measures, the incidence of this pathology persists, although it has been reducing. We will make a brief review of the main landmarks that lead to the development of myelomeningocele, in both embryological and molecular ways. Furthermore, we will review the incidence, prophylaxis, associated morbidity, the main prenatal screening methods and the treatment, concerning a case that occurred in University Hospital Miguel Servet, Zaragoza.

## PALABRAS CLAVE

*Mielomeningocele. Embriología. Desarrollo molecular. Desarrollo embrionario. DTN. Defectos tubo neural. Epidemiología. Profilaxis. Screening. Complicaciones. Tratamiento.*

## PLANTEAMIENTO

Después de elegir el departamento de Anatomía y Embriología Humanas para desarrollar mi trabajo de fin de grado y tras haber rotado un mes por el servicio de Neurocirugía del hospital Miguel Servet, los defectos de cierre del tubo neural me parecieron un tema interesante en el que profundizar a raíz de un caso del que tuve conocimiento durante mi periodo de prácticas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas dedicadas a salud, como la AEPED, SENEC, o la SEGO; así como de revisiones sistemáticas y estudios científicos. Así mismo, se revisó parte de la bibliografía referente al tema disponible en la biblioteca de la Universidad de Zaragoza.

Se llevó a cabo una búsqueda selectiva de artículos con los motores de búsqueda Pubmed-Medline, así como con el motor de búsqueda AlcorZe (Universidad de Zaragoza), principalmente en inglés dada la escasez de artículos en español referentes a este tema. Se estableció un intervalo temporal abarcando los años 2010-2015, aunque se han incluido en casos muy puntuales artículos de años anteriores debidamente referenciados. Las palabras claves variaron en función del apartado de la revisión, se refieren a continuación las más recurrentes: Myelomeningocele, embryological development, molecular development, neural tube defect (NTD), risk factor, folic acid, prenatal screening, alpha fetoprotein, morbidity, Chiari II, ventriculoperitoneal shunt, surgical repair, treatment,.

La información epidemiológica se extrajo casi en su totalidad de datos procedentes de la EUROCAT, complementándose con algún artículo seleccionado mediante los motores de búsqueda antes mencionados.

Se presenta un caso clínico aportación del Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

## ESTADO ACTUAL DEL TEMA

### 1 INTRODUCCIÓN

El mielomeningocele se define como un defecto espinal abierto en el cual la placa neural protuye sobre la superficie de la piel, encontrándose el tejido neural normal dentro de un saco meníngeo que se proyecta a través del defecto del arco vertebral. Es, a día de hoy, uno de los defectos del tubo neural que siendo compatible con la vida, más gravedad reviste y más secuelas neurológicas asocia. Implica un importante aumento de la morbimortalidad en los pacientes afectados, así como una importante disminución de la calidad de vida de los mismo a corto, medio y largo plazo. A pesar de la mejora en las técnicas de screening prenatal y de la generalización de las medidas de profilaxis, persiste la incidencia de esta patología, si bien ha disminuido en gran medida.

### 2 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La incidencia europea de los defectos del tubo neural (DNT) oscila entre 10 casos por cada 10.000 nacimientos según los datos más recientes de la EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) (2008-2012), con un aumento de dicha incidencia en individuos de raza caucásica y en niveles socioeconómicos bajos, existiendo además variaciones geográficas. De esta incidencia total, alrededor de la mitad de los casos corresponden a disrafismos espinales, con mayor o menor compromiso medular, y aproximadamente la otra mitad a anencefalias con o sin defectos espinales asociados. El riesgo de DTN viene también condicionado por la presencia de antecedentes familiares, de manera que las mujeres con un embarazo previo afecto presentan un riesgo de recurrencia del 2-3%, 10 veces más que la población general, y con dos embarazos previos afectados este porcentaje aumenta hasta un 10-15%. Se ha descrito también un aumento en la incidencia en aquellas mujeres diabéticas tipo I, y en aquellas que se encuentran bajo tratamiento con fármacos anticomieles (fenitoína, valproico y carbamacepina). <sup>[1, 2]</sup>

Cases and prevalence (per 10,000 births) for all full member registries from 2008 to 2012

Anomaly ^						Excluding Genetic Conditions	
	LB N	FD N	TOPFA N	LB+FD +TOPFA N	LB+FD+TOPFA Rate (95% CI)	LB+FD +TOPFA N	LB+FD+TOPFA Rate (95% CI)
All Anomalies	89514	1970	19060	110544	261.45 (259.91 - 263.00)	91132	215.54 (214.14 - 216.94)
Nervous system	5375	400	4947	10722	25.36 (24.88 - 25.84)	9395	22.22 (21.77 - 22.67)
Neural Tube Defects	1032	158	2906	4096	9.69 (9.39 - 9.99)	3872	9.16 (8.87 - 9.45)
Anencephalus and similar	118	101	1339	1558	3.68 (3.50 - 3.87)	1505	3.56 (3.38 - 3.74)
Encephalocele	138	19	319	476	1.13 (1.03 - 1.23)	421	1.00 (0.90 - 1.10)
Spina Bifida	776	38	1248	2062	4.88 (4.67 - 5.09)	1946	4.60 (4.40 - 4.81)

En los últimos años, existe una tendencia general decreciente en la incidencia de los DNT, con variaciones geográficas, determinada en gran medida por la mejora de las técnicas de screening neonatal y el consiguiente aumento de las interrupciones voluntarias del embarazo, así como por la introducción de políticas de profilaxis basadas en la administración de suplementos de ácido fólico en el transcurso de la gestación en la mayoría de países europeos. <sup>[3, 4, 5]</sup>

En España, la incidencia total de DNT ronda actualmente los 4 casos por cada 10.000 nacimientos, de los cuales aproximadamente la mitad corresponden a disrafismos espinales. Al igual que en el resto de países europeos, la incidencia ha disminuido en los últimos años tal y como podemos observar en las tablas expuestas a continuación, en las que se puede comparar la incidencia de estos defectos entre 1980 y el año 2000, y entre el año 2000 y 2012, apreciándose una tendencia decreciente en esta última década. <sup>[3]</sup>

### EUROCAT Prevalence Table

Number of cases and prevalence per 10,000 births of the following anomalies: Neural Tube Defects, Spina Bifida, for the following registries: Spain, from 1980 - 2000

Country (Proportion Covered)	Anomaly ^	Years	Population	LB N	FD N	TOPFA N	Total N	Total Prevalence (95% CI)	LB Prevalence (95% CI)
SPAIN	Neural Tube Defects	1980 - 2000	1990398	885	193	293	1371	6.89 (6.53 - 7.26)	4.47 (4.18 - 4.78)
	Spina Bifida	1980 - 2000	1990398	575	40	97	712	3.58 (3.32 - 3.85)	2.91 (2.67 - 3.15)

LB = Live Births

FD = Fetal Deaths / Still Births from 20 weeks gestation

TOPFA = Termination of pregnancy for fetal anomaly following prenatal diagnosis

### EUROCAT Prevalence Table

Number of cases and prevalence per 10,000 births of the following anomalies: Neural Tube Defects, Spina Bifida, for the following registries: Spain, from 2000 - 2012

Registry / Country (Proportion Covered)	Anomaly ^	Years	Population	LB N	FD N	TOPFA N	Total N	Total Prevalence (95% CI)	LB Prevalence (95% CI)	FD Prevalence (95% CI)
SPAIN	Neural Tube Defects	2000 - 2012	2000039	241	35	497	773	3.86 (3.60 - 4.15)	1.21 (1.06 - 1.37)	0.17 (0.12 - 0.24)
	Spina Bifida	2000 - 2012	2000039	178	8	179	365	1.82 (1.64 - 2.02)	0.89 (0.77 - 1.03)	0.04 (0.02 - 0.08)

## 3 RECUERDO DEL DESARROLLO EMBRIONARIO DEL TUBO NEURAL [6, 7, 8, 9, 10]

Para comprender en mayor medida la naturaleza y etiología de este defecto, se hace necesario un recuerdo del proceso embrionario que dará lugar al desarrollo del SNC, así como de las moléculas que participan en el mismo.

Antes de iniciar una explicación de los principales cambios morfológicos que va a sufrir el embrión en las primeras etapas de su desarrollo hasta conformar las bases del sistema neurológico y poder llegar a la patología que nos ocupa, es necesario hacer un pequeño repaso de la regulación molecular que va a permitir y dirigir este proceso.

Se conoce como inducción al proceso mediante el cual un grupo celular (inductor) manda un conjunto de señales a otro grupo de células (inducidas) que responde a ellas. La capacidad de respuesta del tejido inducido se denomina competencia.

Estas vías de comunicación entre células son fundamentales para el desarrollo embrionario y pueden establecerse bien por interacciones paracrinas, en las cuales proteínas producidas por una célula difunden extracelularmente hasta otro grupo de células; o bien por interacciones autocrinas en las que no hay difusión de sustancias extracelulares.

Uno de los principales avances en la comprensión de la regulación molecular de la embriogénesis ha sido la demostración del alto grado de conservación de los genes que regulan el desarrollo, que se mantienen casi inalterados en especies sucesivas. Gracias a este alto grado de conservación filogenética, ha sido posible identificar en los mamíferos los equivalentes de los genes que en estudios genéticos han demostrado una función importante en el desarrollo de otras especies, tomando como referencia los genes que regulan el desarrollo de la mosca *drosophila*. También ha quedado establecido que un mismo gen puede actuar en distintos periodos y órganos a lo largo del proceso de desarrollo. [6, 7]

Como ya se ha señalado, las vías de transducción de señales pueden dividirse en dos grandes grupos según el tipo de interacción celular, paracrinas y autocrinas.

Las proteínas difusibles responsables de los mecanismos de señalización paracrina reciben el nombre de factores paracrinicos o factores de crecimiento y diferenciación (GDF). Estos factores de crecimiento son parte clave en el proceso de transducción de la señal, en el que participan una molécula señalizadora o ligando y un receptor. La molécula receptora suele ser una proteína de membrana que posee tres dominios, uno extracelular, uno transmembrana y un dominio citoplasmático. Cuando un ligando se une al dominio extracelular, induce en el receptor un cambio conformacional que activa su dominio intracitoplasmático, iniciando una cascada de

interacciones proteicas que tiene como fin la activación de un factor de transcripción, que actúa inhibiendo o activando la transcripción génica. Los receptores de membrana pueden ser de dos tipo principales: receptores que presentan actividad proteínica intrínseca, y receptores que precisan de una sistema de segundos mensajeros para activar las preteínas citoplasmáticas.

Existe un gran número de factores de crecimiento y diferenciación. La mayoría se pueden agrupar en cuatro grandes familias: factores de crecimiento de los fibroblastos (FGF), familia de proteínas WNT, familia Hedgehog y la familia del factor de transformación del crecimiento beta.

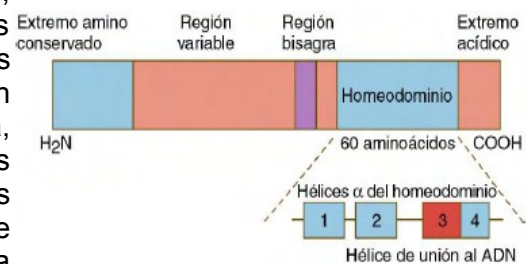
La señalización autocrina se lleva a cabo mediante proteínas que permanecen en la misma célula que las produce y actúan como factores de transcripción.

Algunos de estos factores de transcripción existen en la generalidad de las células del organismo. Otros, sin embargo, son específicos de ciertas estirpes celulares o de fases concretas de la embriogénesis y suelen ser fundamentales en la iniciación de los patrones de expresión génica que dan lugar a los principales cambios del desarrollo. La iniciación de la expresión génica viene mediada por dominios específicos de estas proteínas, que se unen al ADN de las regiones promotoras o potenciadoras de los genes implicados. Poseen, además, una región que interacciona con la polimerasa II del ARN o con otros factores de transcripción, regulando así la cantidad de ARN mensajero (ARNm) producido por el gen.

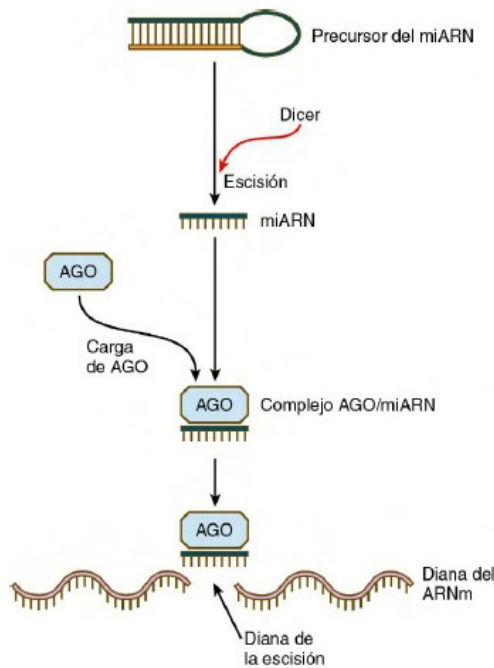
En función de su estructura y su forma de interactuar con el ADN los factores de transcripción pueden subdividirse en varios subgrupos, entre los que cabe mencionar a las proteínas homeodominio, la familia génica T-box, los factores de transcripción hélice-lazo-hélice [proteínas básicas hélice-lazo-hélice y la familia génica forkhead (Fox)] y los factores de transcripción en dedo de zinc. [6, 7, 8, 9]

Además de las vías de transducción de señales, es interesante nombrar el papel de los microARN en los mecanismos de regulación génica. Se trata de pequeñas moléculas de ARN no codificante que ejercen una gran variedad de influencias en la expresión génica, fundamentalmente a nivel postranscripcional. En los vertebrados se tiende a dividir a estas moléculas en dos grandes grupos: aquellas que ejercen su función durante la gametogénesis y aquellas que lo hacen durante la embriogénesis. Dentro del primer grupo cabe señalar la molécula Piwi interactuante con ARN (piARN), que ejerce un importante papel en la espermatogénesis; y la molécula endo-siARN, un pequeño ARN de interferencia endógeno que cumple su función durante la ovogénesis.

Aunque los mecanismos de actuación de estas moléculas de microARN son múltiples y no completamente conocidos, tienden a utilizar una vía común. Partiendo de una estructura de cadena doble con un bucle en horquilla, el precursor del microARN se escinde gracias a la acción de una enzima llamada Dicer, dando como resultado una molécula de cadena sencilla que se une entonces a un miembro de la familia proteica Argonaute (AGO). En muchos casos el complejo AGO-siARN posee ya una actividad ARNasa y es capaz de romper la molécula de ARN diana, modulando vías específicas de expresión génica. [6, 7, 8, 9, 10]



Estructura de una proteína homeodominio típica.



### 3.1 NEURULACIÓN [6, 7, 10]

Comprende los procesos implicados en la formación de la placa y de los pliegues neurales, así como el proceso de cierre de los pliegues neurales para formar el tubo y la cresta neural. Se inicia durante la cuarta semana (días 22-23) en la región del cuarto al sexto par de somitas.

A medida que se desarrolla, la notocorda da lugar a la inducción del ectodermo embrionario suprayacente que se localiza en la línea media o adyacente a ésta, con engrosamiento y formación de una placa neural alargada. La mayor parte del ectodermo dorsal de los embriones en fase de gastrulación va a producir proteína morfogénica ósea 4 (BMP-4) transductora de señales, que inhibe a este ectodermo para que no forme tejido neural.

Para que la diferenciación hacia células neurales sea posible, el mesodermo axial secreta los inductores neurales *noggin* y *cordina*, que bloquean la actividad inhibidora de BMP-4, permitiendo así la diferenciación hacia tejido nervioso del ectodermo dorsal y la formación de la placa neural.

Aproximadamente, el día 18 la placa neural muestra una invaginación en todo su eje central formando un surco neural longitudinal medial con dos elevaciones laterales, una a cada lado, que forman los pliegues neurales. El plegamiento de la placa neural ha sido ampliamente estudiado en embriones de pollo y en ratones y abarca varias etapas. Se han propuesto numerosas teorías para intentar explicar la evolución de este proceso, la mayoría de las cuales considera un mecanismo único responsable o predominante, aunque en la actualidad cada vez se hace más evidente que dicho plegamiento se debe a numerosos mecanismos extrínsecos e intrínsecos con especificidad de región.

El primer paso involucra un cambio en la morfología de las células de la línea media de la placa neural (bisagra medial) que cubren la notocorda para formar el surco neural. Estas células pasan de una morfología columnar a una conformación en forma de cuña, debido a la combinación de la localización del basal núcleo (con ensanchamiento celular en esta zona) y a la contracción de un anillo de microfilamentos de actina en el citoplasma apical.

El segundo paso consiste en la elevación de los pliegues neurales laterales para formar una característica forma de "V". Un poco más tarde, tienen lugar cambios similares en la morfología celular en unas pequeñas zonas simétricas a cada lado del tubo neural, que se asocian con la formación de los puntos bisagra dorso laterales (DLHPs: Dorsolateral Hinge Points), alrededor de los cuales los pliegues neurales convergen hacia la línea media para luego

fusionarse. Los mecanismos que dan lugar a la elevación de los pliegues neurales parecen ser sobre todo extrínsecos y consistentes en fuerzas mecánicas de empuje generadas por la expansión del epitelio circundante. La convergencia medial del ectodermo cutáneo adyacente, por ejemplo, podría empujar ambos pliegues neurales hacia la línea media, la expansión de la matriz extracelular de las células mesodérmicas debajo del neuroepitelio podría elevar los pliegues neurales suprayacentes y finalmente, la elongación activa de la notocorda y/o de la llamada notoplaca (notocorda combinada con las células suprayacentes del tubo neural) podrían elongar el tubo neural craneocaudalmente y, por simple deformación mecánica, juntar los pliegues neurales.

Por último hacia el final de la tercera semana, los pliegues neurales comienzan a desplazarse de manera conjunta y a fusionarse, convirtiendo la placa neural en el tubo neural, el primordio de las vesículas cerebrales y de la médula espinal.

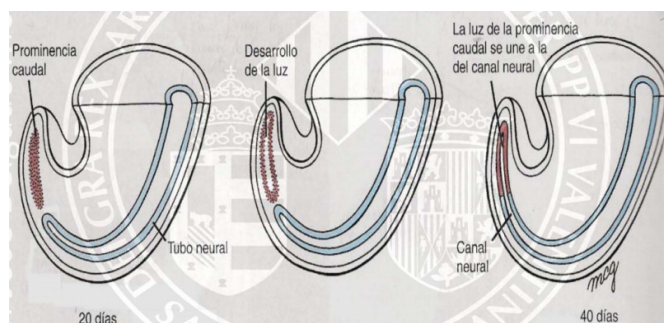
A medida que los pliegues neurales se fusionan, el fragmento de tubo neural que va quedando completo se separa de la lámina ectodérmica suprayacente. Al mismo tiempo, las células de la cresta neural comienzan a separarse del tubo neural.

La fusión de los pliegues neurales (mediada por proteoglicanos de superficie) y la formación del tubo neural se inician a nivel del quinto somita alrededor de los días 21 y 22, y evoluciona en direcciones craneal y caudal hasta que solamente quedan pequeñas aberturas en sus dos extremos. La luz del tubo neural se convierte en el canal neural, que comunica libremente con la cavidad amniótica. La abertura craneal, denominada neuroporo rostral, se cierra aproximadamente el día 25, mientras que el neuroporo caudal se cierra alrededor del día 27.

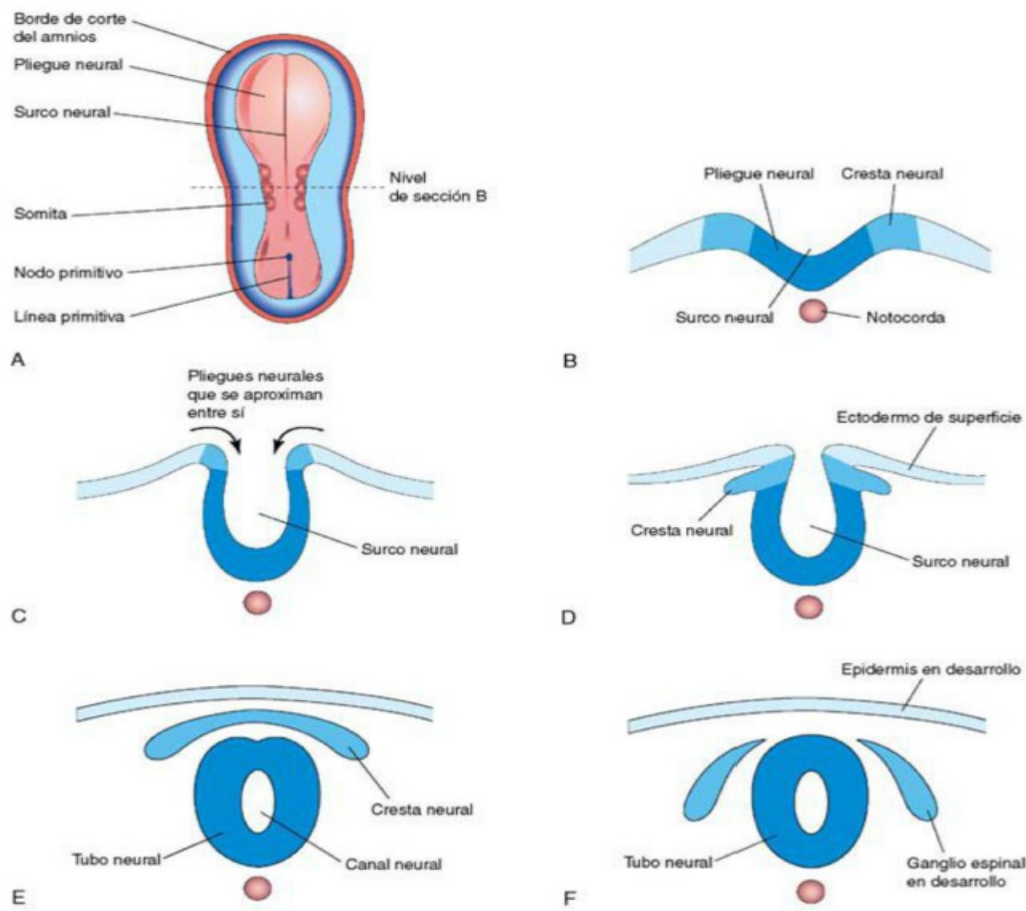
Caudalmente al neuroporo caudal tiene lugar el proceso de neurulación secundaria, que comienza inmediatamente tras la finalización de la primaria.

Hacia la 3ª semana de gestación la línea primitiva involucrena en la región caudal dando lugar a una masa cilíndrica de células mesenquimatosas denominada eminencia caudal. En el interior de esta estructura cilíndrica mesenquimatososa se constituye un canal central de manera directa mediante cavitación, que conecta posteriormente con otro formado durante la neurulación primaria por el plegamiento lateral de la placa neural y por el cierre del neuroporo caudal. La parte cefálica de este rodete caudal origina la punta del cono medular, mientras que la porción distal forma el filum terminale, que constituye un cordón fibroso que une el cono medular al vértice del cóccix. El mesénquima de esta masa caudal da lugar a la formación de los pares de somitas 30 a 34, que forman el cóccix y las restantes vértebras sacras.

Las paredes del tubo neural aumentan de grosor para formar el cerebro y la médula espinal. El canal neural da lugar al sistema ventricular cerebral y al canal central de la médula espinal. Las células de la cresta neural experimentan una transición epitelio-mesenquimatososa y migran hacia zonas alejadas a medida que los pliegues neurales se fusionan entre sí y los bordes libres del ectodermo de superficie (ectodermo no neural) se fusionan, haciendo que esta capa tenga continuidad en todo el tubo neural y en la parte posterior del embrión. Más adelante, el ectodermo de superficie se diferencia hacia la epidermis.



La neurulación finaliza durante la cuarta semana.



Poco tiempo después de que el tubo neural se cierre por completo, es posible diferenciar en él las regiones que darán paso al futuro cerebro de las que conformarán la médula espinal. Esto es gracias a una serie de subdivisiones que va a sufrir el tubo neural y que constituyen la base para la organización macroscópica fundamental del SNC adulto.

Todavía durante el proceso de gastrulación, el tubo neural recién inducido experimenta una serie de inducciones verticales a través de señales que proceden de la notocorda y de las llamadas regiones organizadoras de la cabeza (endodermo visceral anterior y placa precordial). Estas inducciones, combinadas con moléculas de señalización Wnt-8, subdividen de forma eficaz el tubo neural en los segmentos prosencéfalo/mesencéfalo y romboencéfalo/médula espinal. Esta subdivisión se caracteriza por la expresión del factor de transcripción Otx-2 en la región prosencéfalo/mesencéfalo y del factor de transcripción Gbx-2 en el romboencéfalo, siendo la expresión de estos dos factores la que define con precisión el límite entre estas dos regiones. Este límite constituye un potente centro local de señalización y recibe el nombre de organizador ístmico.

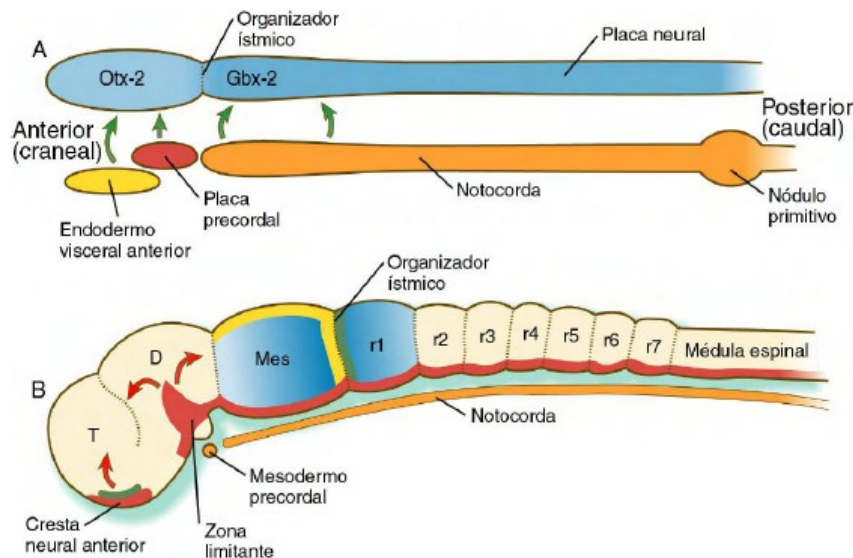
Existen múltiples moléculas implicadas en todo este proceso de regionalización.

Se sabe que los FGF, producidos por la línea primitiva inicial, ejercen un efecto de posteriorización sobre la placa neural recién formada. La molécula Wnt-1 es sintetizada en la parte anterior del ectodermo neural, mientras que FGF-8 se sintetiza posterior al organizador ístmico. Los factores de transcripción Pax-2 y Pax-5, así como engrailed (En-1 y En-2), son expresados por ambos lados del organizador ístmico en forma de gradientes que desempeñan una función clave en la organización del desarrollo tanto del mesencéfalo como del cerebelo, derivado del romboencéfalo.

Además del organizador ístmico, se establecen inicialmente otros dos centros coordinadores en la región del prosencéfalo. La cresta neural anterior, se sitúa en el polo anterior

del cerebro, y en su actividad señalizadora participan, entre otras, las moléculas Sonic hedgehog y FGF-8, que cumplen una importante función en la formación del telencéfalo, diencefalo, área olfatoria y la hipófisis.

El tercer centro señalizador lo constituye la llamada zona limitante, secretora también de la proteína Sonic hedgehog, que establece el límite entre los futuros tálamos dorsal y ventral.



**Representación esquemática de los centros de señal que actúan sobre el cerebro embrionario inicial y en el interior del mismo.**  
**A.** En respuesta a las señales (flechas verdes) procedentes del endodermo visceral anterior, la placa precordal y la notocorda, el tubo neural expresa Otx-2 en las regiones futuras del prosencéfalo y del mesencéfalo, y Gbx-2 en las que darán lugar al rombencéfalo y a la médula espinal. **B.** En fases más avanzadas del desarrollo, las señales (FGF-8 [verde] y Wnt-1 [amarillo]) del organizador istmico inducen gradientes decrecientes de En-1 y En-2 (azul) a cada lado. Otro organizador –la cresta neural anterior– segrega Sonic hedgehog (rojo) y FGF-8 (verde) y tanto la zona limitante como la parte ventral (placa del suelo) del tubo neural segregan Sonic hedgehog. D, diencefalo; Mes, mesencéfalo; r, rombómero; T, telencéfalo. (B, De Lumsden A, Krumlauf R: Science 274:1109-1115, 1996.)

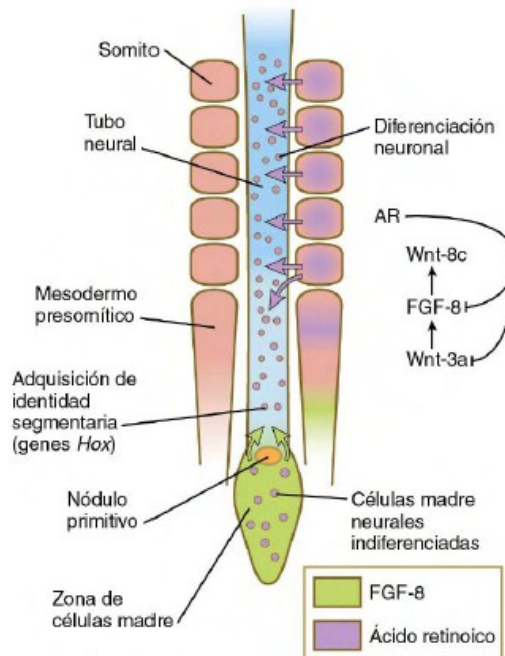
Dado que el proceso de segmentación del romboencéfalo carece de demasiado interés a la hora de desarrollar el tema que nos ocupa, pasaremos directamente a una breve explicación del desarrollo de la región medular.

A diferencia de la segmentación cerebral, el proceso de formación de la médula espinal está mediado en gran medida por señales extrínsecas al tubo neural, procedentes del mesodermo paraaxial.

Conforme se alarga el eje corporal y se forman los somitos, una zona en la región más caudal de la placa neural adquiere características de células madre. Estas células, precursoras de la médula espinal, proliferan sin sufrir diferenciación hacia tejido neural gracias a la influencia de FGF-8, secretado por el mesodermo paraaxial adyacente.

Algunas de estas células en proliferación quedan relegadas por el avance de la zona de células madre que crece posteriormente. Este subgrupo celular va a sufrir la influencia del ácido retinoico, secretado por los somitos de reciente formación, lo que condicionará su diferenciación hacia células neuronales.

La elongación de esta zona caudal finaliza cuando se reduce la extensión del



**Elongación de la médula espinal en el embrión joven.** Bajo la influencia del factor de desarrollo fibroblástico 8 (FGF-8) secretado por el mesodermo paraaxial presomítico, las células continúan proliferando en el extremo posterior, mientras el ácido retinoico secretado por los somitos recién formados estimulan la diferenciación normal.

mesodermo presomítico caudal, lo que permite que el ácido retinoico difunda más posteriormente e inhiba la acción proliferativa de FGF-8.

Las interacciones entre FGF-8 y el ácido retinoico, con sus funciones opuestas, durante la formación de la médula espinal y el mesodermo paraaxial ayudan a la expresión de genes HOX, que confieren una identidad anteroposterior a las diferentes regiones de la médula y somitas adyacentes.

Otro proceso interesante a desarrollar es la formación de la cresta neural, cuyas células darán lugar al desarrollo de diferentes estructuras entre las que se encuentran: ganglios espinales, así como a los del sistema nervioso autónomo y, en parte, a los ganglios de los pares craneales; las vainas de Shwann de los nervios periféricos; leptomeninges (aracnoides y piamadre); y contribuyen además a la formación de células pigmentadas, células de la médula suprarrenal y de muchos componentes del tejido conjuntivo cefálico.

Cuando el tubo neural se acaba de cerrar y se está separando del ectodermo de superficie, una población celular denominada cresta neural sale de la parte dorsal del tubo neural, formando una masa irregular y aplana que se sitúa entre el mismo tubo neural y el ectodermo suprayacente. Poco tiempo después, la cresta neural se desdobra en dos partes, derecha e izquierda, reposicionando las zonas dorsolaterales del tubo neural, dando lugar en esta zona a los ganglios sensitivos (de la raíz posterior) de la médula espinal y a los nervios craneales.

Es necesario, por último, dar una breve explicación del desarrollo del mesodermo, con la formación de los somitas, así como de la formación de las meninges.

Además de formar la notocorda, después de atravesar la línea primitiva un grupo de células mesodérmicas se desplaza lateralmente entre el ectodermo y el endodermo, formando una capa continua de células mesenquimatosas. Hacia el final de la tercera semana pueden reconocerse tres regiones en este mesodermo.

La región más próxima al tubo neural está constituida por una columna engrosada de células mesenquimatosas denominada mesodermo paraaxial. Conforme avanza el desarrollo, el mesodermo paraaxial se condensa y comienza a dividirse en cuerpos cuboideos emparejados, que se denominan somitas y que se disponen siguiendo una secuencia craneocaudal. Estos bloques de mesodermo se localizan a cada lado del tubo neural en desarrollo. Hacia el final de la quinta semana existen de 42 a 44 pares de somitas. Los somitas aparecen inicialmente en la futura región occipital del embrión y al poco tiempo comienzan a desarrollarse en dirección craneocaudal originando la mayor parte del *esqueleto axial* y de la musculatura asociada, así como la dermis cutánea adyacente.

Lateralmente al mesodermo paraaxial, existe una región celular compacta denominada mesodermo intermedio, a partir de la cual se desarrollará el sistema urogenital.

Por último, el mesodermo lateral, que se desdoblará en dos capas y dará lugar a la gran mayoría de tejidos conformantes de la pared corporal, la pared del sistema digestivo y los miembros.

El desarrollo de las meninges tiene lugar a partir de células de la cresta neural y del mesénquima, durante los días 20 a 35. Estas células migran hasta rodear el tubo neural (primordio del cerebro y la médula espinal), formando las meninges primitivas.

La capa externa de estas membranas aumenta de grosor formando la duramadre, al tiempo que la capa interna —denominada *pia aracnoides*— está constituida por la piamadre y la aracnoides (leptomeninges). En el interior de las leptomeninges aparecen al poco tiempo espacios rellenos de líquido que rápidamente confluyen para originar el espacio subaracnoideo.

### 3.2 ETIOLOGÍA. Fallos en los mecanismos de cierre.

El término DNT hace referencia, no a una patología específica, sino a un grupo de ellas cada una de las cuales tienen origen en un punto diferente del desarrollo espinal.

El mielomeningocele es una consecuencia de los desórdenes en el proceso de la

neurulación primaria, que pueden ser debidos a un fallo en el cierre del tubo neural o de una separación defectuosa entre el ectodermo de superficie y el ectodermo neural.

Los defectos en el cierre del tubo neural dan lugar a disrafismos abiertos, como mieloceles o mielomeningoceles, mientras que los defectos de separación de las dos líneas ectodérmicas dan como resultado la aparición de tejido ectodérmico de superficie a nivel medular. En este último caso puede existir un tracto de tejido ectodérmico, conocido como seno dérmico, que conecte el cordón medular terminal con un punto en la superficie cutánea. Se ha sugerido además que este proceso de separación puede ocurrir prematuramente, antes de que el tubo neural haya terminado de cerrarse, lo que expone la placoda abierta al mesodermo subyacente y permite que se forme un lipoma espinal o lipomielocele. En este caso, el cordón espinal terminal no sale del canal dural pero puede quedar anclado a la grasa subcutánea mediante un pedículo graso. <sup>[10]</sup>

Dado que el desarrollo embrionario temprano del sistema nervioso en general y la neurulación en particular, abarcan multitud de procesos interrelacionados, no se hace extraño que los DTN sean el resultado de múltiples alteraciones embrionarias simultáneas y relacionadas entre sí.

Experimentalmente, los DTN han sido reproducidos usando moléculas con efecto teratógeno, mutaciones genéticas provocadas y otra gran variedad de manipulaciones, y, aunque todo esto sugiere un gran número de potenciales mecanismos que podrían conducir al desarrollo de DTN, la causa de las malformaciones en humanos sigue siendo desconocida. A día de hoy, lo que parece claro es que estos defectos tienen un origen heterogéneo y representan el resultado final de una intrincada red de interacciones entre factores genéticos y ambientales. <sup>[9]</sup>

Muchas líneas de evidencia apuntan a un componente genético en el desarrollo de los DTN.

El primero y mas obvio, es el aumento de la incidencia de DTN en los familiares de primer grado de pacientes con estos defectos. Por ejemplo, el riesgo de que los padres de un niño nacido con un DTN tengan otro hijo con este defecto es de un 2-3%; mientras que después de tener 2 hijos con DTN el riesgo llega a incrementarse en torno a un 10%.

En segundo lugar, la incidencia de DNT varía ampliamente entre diferentes poblaciones, incluso después de tener en cuenta la migración geográfica y otros factores de confusión.

En tercer lugar, el índice de concordancia entre gemelos monocigóticos se sitúa entre un 3,7 y un 18%.

Por último, los DTN pueden verse en asociación con síndromes genéticos conocidos, como el Síndrome de Waardenberg, y con anormalidades cromosómicas, como las trisomías del 13 y el 18. Existen también familias en las que se ha documentado una herencia Mendeliana. <sup>[9]</sup>

Los modelos genéticos de DTN intentan identificar genes concretos que puedan estar relacionados con estos defectos. A día de hoy, se han identificado más de 60 mutaciones genéticas en ratones con DTN. Estas mutaciones codifican una desconcertante variedad de especies moleculares, incluyendo varios factores de transcripción y coactivadores, transductores de señales, proteínas ligando de folatos, genes supresores de tumores, componentes citoesqueléticos, DNA metiltransferasas, receptores de membrana y nucleares, proteínas cromosómicas, proteínas de unión GAP, y reguladores de la actina y proteínas ligando. <sup>[9]</sup> Actualmente, la mayoría de los estudios se centran en genes relacionados con el metabolismo de los folatos y la glucosa. <sup>[11]</sup>

### **Genes relacionados con el metabolismo de la glucosa.**

Con el incremento de la profilaxis con ácido fólico en los últimos años se han identificado nuevos factores de riesgo para el desarrollo de DTNs que parecen ser folato-resistentes. La diabetes materna insulino-dependiente, la obesidad y unos índices de glucosa elevados se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de disrafismos espinales en varios estudios.

GLUT1 es una glicoproteína transmembrana que transporta glucosa a través los tejidos. El gen que codifica este transportador se encuentra en el cromosoma 1 (1p35-31). Contiene 10

exones, 9 intrones y una región promotora. En el sistema nervioso central, GLUT1, facilita exclusivamente la entrada de D-glucosa a través de la barrera hematoencefálica y funciona en conjunto con otros transportadores de glucosa mediando el transporte de la misma hacia astrocitos y neuronas. Davidson et al. fueron los primeros en reportar estudios de asociación de genes implicados en el metabolismo de la glucosa y el riesgo incrementado de desarrollo de disrafismos espinales en EE.UU. Su estudio examinaba la asociación de dos transportadores de glucosa, los genes GLUT1 y GLUT 4, y el riesgo aumentado de desarrollar disrafismos espinales; a partir de aquí se han identificado diferentes polimorfismos en GLUT1 que presentan una asociación positiva con este aumento de riesgo.

La expresión de GLUT1 se ha demostrado en el periodo pre-implantacional y post-implantacional de embriones animales. Se ha identificado la expresión de GLUT1 en el tubo neural de ratones en la organogénesis temprana. La presencia de eventos apoptóticos preimplantación, que habían sido previamente relacionados con la expresión disminuida de GLUT1, se ha relacionado con el desarrollo de DTN. Además, la deficiencia de GLUT1 en ratones ha demostrado un incremento en la presentación de DTNs.

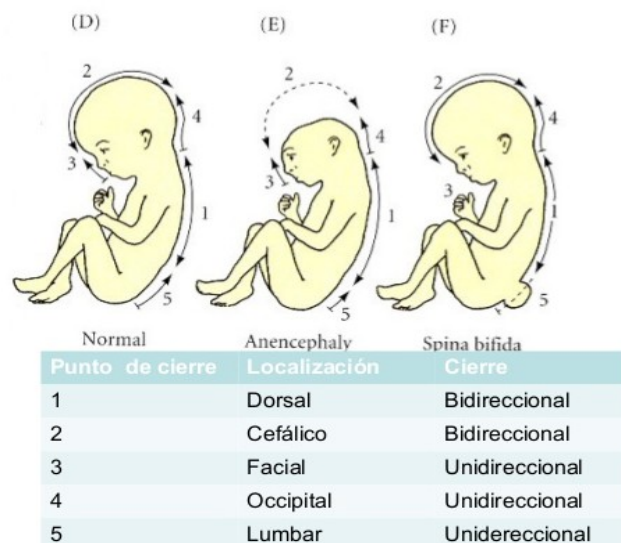
Todas estas observaciones permiten realizar una hipótesis en la cual la expresión espacio-temporal de GLUT1 durante el cierre del tubo neural podría ser un mecanismo más en el desarrollo de disrafismos espinales. [11, 12, 13, 14]

### Polaridad celular plana y DTNs.

Un avance reciente en la comprensión de las bases genéticas de la neurulación, ha sido el hallazgo de que el cierre de la línea media en el límite cerebro-cervical (punto de cierre 1) requiere de una señalización Wnt atípica: la llamada vía de polaridad celular plana (PCP).

En 2002, fue identificado el gen *Vangl12* a partir del gen *Lp* (loop-tail) presente en ratas, que producía un fallo en el punto de cierre 1 en homocigosis, dando como resultado una craneoquisis. Partiendo de que la homocigosis para las mutaciones en la vía de PCP produce craneoquisis, se encontró que era posible la aparición de este defecto en ciertas combinaciones heterocigóticas de algunas parejas génicas (por ejemplo, una proporción de embriones *Vangl12*+/-; *Celsl1*+/- y *Vangl2*+/-; y *Scrb1*+/- presentan fallos en el punto de cierre 1), demostrando que estos defectos pueden ser desarrollados en heterocigosis, lo que parece una situación más probable en embriones humanos. Además, *Vangl12* puede llevar al desarrollo de otros tipos de DTNs en combinación con otros genes mutados. Así, en doble heterocigosis con el gen de PCP *Ptk7* y con el gen *Grh13* (curly tail, no PCP), se desarrollan disrafismos espinales; mientras que en combinación con la pérdida del gen *Cthrc1*, que codifica un co-factor Wnt, el resultado es la anencefalia.

En conclusión, aunque la vía de PCP ha sido firmemente relacionada con el cierre del punto 1 en ratones, es posible que otros genes de esta vía jueguen diferentes papeles en el cierre de otros puntos del tubo neural en humanos. [11, 12, 13, 15]



## Defectos en la expresión de microARNs y DTNs.

Los microARN han demostrado ser una fuerza conductora del desarrollo embrionario en múltiples especies, y presentan patrones de expresión distintivos dentro del desarrollo cerebral y del sistema nervioso central. Debido a que los microARN están regulados en gran medida por procesos de metilación génica, parece lógico preguntarse si la alteración de la disponibilidad de grupos metilo y los patrones de metilación afectan a la expresión de los mismos. La teoría prevalente en la actualidad es que la deficiencia de ácido fólico resulta en una hipometilación del ADN, dejando genes críticos dismetilados. Recientemente, nuevos estudios en diferentes líneas celulares humanas han revelado que la deficiencia de ácido fólico y la hipometilación del ADN pueden llevar a deficiencias en la expresión de los microARN, lo que puede condicionar un efecto adverso en la regulación génica neural, causando un amplio rango de defectos que corresponderían a uno u otro fenotipo de los diferentes DTNs.

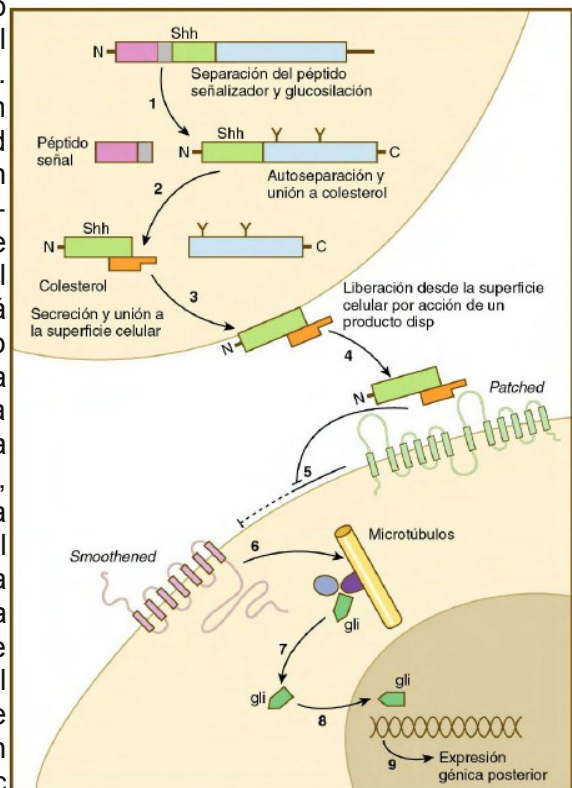
Los genes más estudiados en la actualidad en relación a estos mecanismos son *delta-like 1 (Dl1)*, *DNA methyltransferase 1 (Dnmt1)*, *MTHFR*, *retinoblastoma-like 2/p130 (Rbl2)*, *Dbx1*, *Emx2*, *Fgf15*, *Foxa2*, *Gbx2*, *Grg4*, *Ngn1*, y *Riz1*; aunque la increíble cantidad de genes y microRNAs implicados en el desarrollo del tubo neural hace difícil seleccionar cuáles de ellos podrían ser realmente responsables del desarrollo de DTNs. [12]

## Sonic Hedgehog (Shh).

Las proteínas Shh participan en múltiples procesos del desarrollo embrionario, como el diseño de las extremidades, la inducción y diseño del tubo neural, la diferenciación de los somitas y la regionalización del intestino, entre otros. Existen tres tipos distintos de genes hedgehog: *Dessert*, *Indian* y *Sonic Hedgehog*; cuyo nombre proviene de un fenotipo característico con púas en las patas que desarrolla la *Drosophila* al provocar una mutación en ellos.

La proteína Sonic Hedgehog (shh) posee una región N-terminal muy conservada y una región C-terminal más variable. Tras la síntesis y liberación del propéptido desde el retículo endoplasmático rugoso, el fragmento de péptido señalizador es separado de la totalidad del polipéptido, y el péptido restante es glucosilado. Todavía en el interior celular, el péptido shh señalizador se fragmenta gracias a la actividad catalítica de su porción C-terminal, quedando libre en el citoplasma esta última mientras que la porción N-terminal se une covalentemente a una molécula de colesterol. El péptido N-terminal unido al colesterol es secretado al exterior celular, aunque permanecerá unido a su membrana hasta que la actividad de otro producto génico (disp en *Drosophila*) le libere. La región N-terminal del péptido shh es la que acapara toda la función señalizadora. En la superficie de la célula diana, shh se une a un receptor específico, *Patched (Ptc)*, íntimamente relacionado con otra proteína transmembrana, *smoothened (smo)*. El receptor *Patched* se encuentra inhibiendo la actividad señalizadora de *smoothened*, siendo la función del péptido shh inhibir a este receptor, de manera que *smo* pueda dar lugar a una señal intracelular. A través de otra serie de moléculas que suelen estar asociadas a microtúbulos, *smo* activa en última instancia el factor transcriptor en dedo de zinc *5, Gli*, que interactúa con el núcleo modificando la expresión génica de la célula diana.

Curiosamente, son mutaciones en las proteínas con una influencia inhibitoria de la vía de señalización shh las que llevan al desarrollo de DTNs. Por ejemplo, mutaciones en *PTCH1*



(patched1), que eliminan la inhibición de la actividad de SMO; y la abolición de la fosforilación inhibitoria de la proteína quinasa A en Gli2, llevan ambos al desarrollo de DTNs. La pérdida de función de otros genes inhibidores de Shh, como *Fkbp8*, *Gli3*, *Rab23* y *Tulp3*, también llevan al desarrollo de DTNs. En contraste, la pérdida de función de proteínas que activan la vía de señalización, incluidas SMO y las propias Shh, no producen DTNs en ratones, aunque la sobreexpresión de éstas sí puede comprometer el cierre del tubo neural.

Estos hallazgos parecen apuntar hacia una influencia general negativa de la vía de señalización Shh en el cierre del tubo neural, un efecto que parece estar dirigido a la inhibición del plegamiento del tubo neural. [14, 16]

### **Proteínas morfogenéticas óseas (BMP).**

Es imperativo mencionar aquí a las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) que, junto con las moléculas de la vía sonic hedgehog (shh), parecen tener una función inhibitoria sobre la formación de los puntos bisagra dorsolaterales (DLHP) en el proceso de cierre del tubo neural (como ya se ha mencionado anteriormente). La pérdida de actividad en cualquiera de las dos vías conlleva una formación precoz de los DLHP, mientras que la ganancia de función impide el plegamiento de la placa neural. Los factores que inducen la formación de los DLHP incluyen los antagonistas de BMP noggin y neuralin. Estas proteínas son secretadas por la placa neural dorsal y permiten la formación de los DLHP. Su producción está mediada por una regulación negativa mediante Shh por lo que, en niveles espinales superiores donde hay una gran expresión de Shh en la notocorda, noggin y neuralin son inhibidos y la formación de los DLHP bloqueada. La neurulación en niveles altos espinales exhibe, por lo tanto, un único plegamiento central. En niveles más bajos, la expresión de Shh mediada por la notocorda es menor y la producción noggin/neuralin no está inhibida. Esto permite la formación de los DLHP, facilitando el cierre del tubo neural que se ve favorecido por la curvatura axial del cuerpo que caracteriza al embrión después de que la rotación axial del mismo esté completa. Un fallo en el desarrollo de los DLHPs, como ocurre por ejemplo en la mutación en el gen Kumba (*Zic2*), conduce a un fallo de cierre en los niveles espinales bajos, resultando en disrafismos espinales graves. [15, 17]

### **Ácido retinoico.**

El ácido retinoico (AR) ha sido clásicamente conocido como un importante teratógeno durante el desarrollo embrionario. Actualmente se sabe que la síntesis de ácido retinoico endógeno es una parte esencial en el desarrollo temprano y un desequilibrio entre su producción y eliminación puede llevar a efectos adversos en el mismo, incluyendo defectos en el cierre del tubo neural. Así, se observan DTNs en ratones con pérdida de función en genes que codifican la enzima *Aldh1a2* (*Raldh2*), una enzima fundamental en la síntesis del AR; *Cyp26a1*, una enzima clave en el metabolismo del AR; y en los genes del receptor de AR *Rara* y *Rarg*. [12, 15, 17]

Existen muchos otros sistemas que podrían dar lugar al desarrollo de DTNs, estudiados y comprendidos en mayor o menor medida, y que se desarrollan más a fondo en los artículos mencionados en el apartado de bibliografía, habiéndose expuesto aquí los más relevantes, y mejor estudiados y esclarecidos.

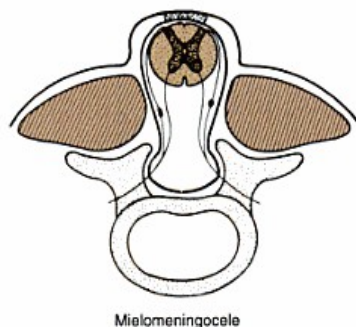
## **4 CLASIFICACIÓN DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL**

Podemos clasificar los defectos del tubo neural en defectos abiertos o cerrados, según si existe o no solución de continuidad de la piel con exposición de tejido nervioso.

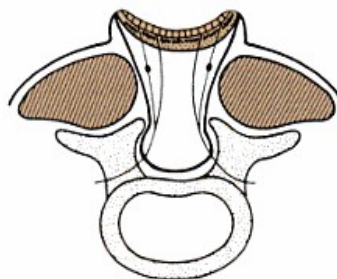
El mielomeningocele se encuentra englobado dentro de los disrafismos espinales abiertos, en los que existe una solución de continuidad de la piel encontrándose el tejido neural expuesto al exterior. Dentro de este grupo encontramos además otras anomalías como mieloceles, mielosiringoceles o raquisquisis.

Tanto el mielomeningocele como el mielocelos están causados por un defecto en la neurulación primaria y se caracterizan clínicamente por la exposición de la placa neural a través

de un defecto en la piel de la línea media de la espalda. El mielomeningocele supone un 98% de los disrafismos espinales abiertos. La placa neural protuye sobre la superficie de la piel y el tejido neural normal se encuentra dentro de un saco meníngeo, al cual está adherido, que se proyecta a través del defecto del arco vertebral.



Mielomeningocele

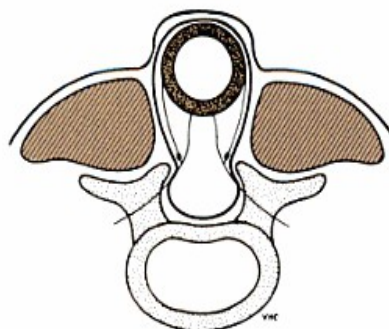


Mielocelo

Los mielocelos constituyen un defecto poco frecuente en el que el tubo neural no se cierra de ninguna manera en la región del defecto. Sobre la superficie de la piel se observa un área ovalada que representa el surco neural, cuyos labios están fusionados. El conducto central elimina líquido cefalorraquídeo hacia la superficie.

El mielosiringocele constituye así mismo una anomalía de rara aparición, en la que coexisten un mielomeningocele y una dilatación macroscópica a nivel del conducto central de la médula espinal.

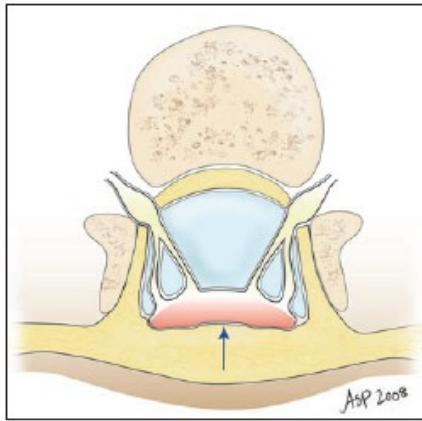
Por último la raquisquis se define como una ausencia completa de cierre de tubo neural, con ausencia de la parte posterior de médula, meninge y vértebras. Es la forma más grave de disrafismo. En el centro del defecto se puede observar el cono medular de color rojizo descubierto y una zona translúcida que, si se rompe, da salida a L.C.R. En la periferia puede haber una zona de transición en la que hay hipertriosis o malformaciones angiomasas, y se asocia casi invariablemente a hidrocefalia. Las alteraciones neurológicas son severas: paraplejia, incontinencia urinaria y fecal y sendas malformaciones de miembros inferiores. La mortalidad es muy alta en los primeros días de vida.



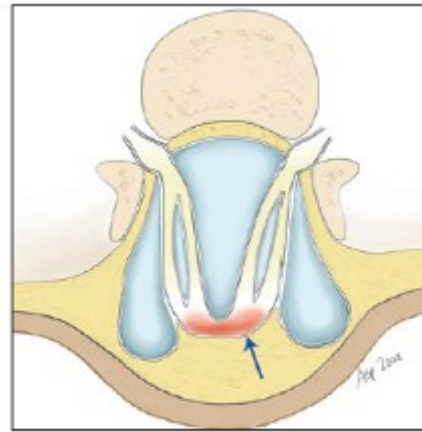
Siringomielocelo

En los defectos cerrados del tubo neural, también conocidos como disrafismos ocultos, el defecto está cubierto por piel sana. Este tipo de anomalías pueden o no asociarse con la aparición de masas subcutáneas.

Dentro de los disrafismos ocultos asociados a masa subcutánea encontramos lipomielocelos y lipomielomeningocelos, meningoceles y mielocistocelos. El lipomielocelo y el lipomielomeningocele son defectos neurales asociados a lipomas. Esta patología deriva de un defecto en la neurulación primaria donde el tejido mesenquimal entra en el tubo neural y se desarrolla hacia tejido lipomatosos. Clínicamente se caracterizan por la presencia de una masa grasa subcutánea sobre la región interglútea. En el lipomielocelo la transición tejido neural-lipoma permanece dentro del canal medular, mientras que en el lipomielomeningocele la transición tejido neural-lipoma protruye fuera del canal espinal debido a la expansión del espacio subaracnoideo.



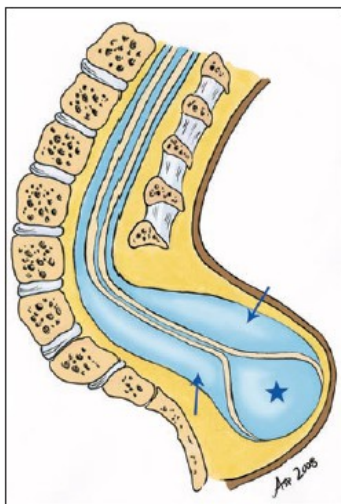
Lipomyelocoele.



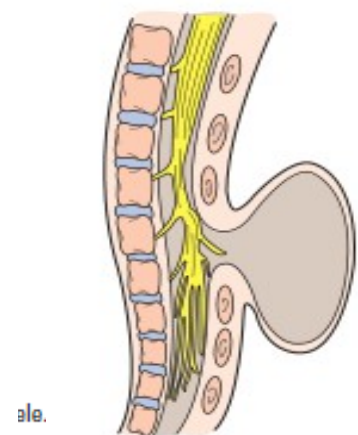
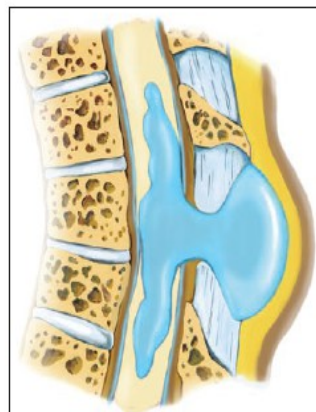
Lipomyelomeningocoele.

El meningocele se forma por la herniación de un saco lleno de LCR revestido de duramadre y aracnoides. La médula espinal no está localizada dentro del meningocele pero puede estar anclada al cuello del saco meníngeo. Los meningoceles posteriores se hernian a través de un defecto óseo en los elementos espinales y suelen ser de localización sacra o lumbar, aunque también pueden ocurrir a nivel occipital y cervical.

El mielocistocele se produce cuando un siringocele (dilatación del canal medular) se hernia a través de un defecto óseo posterior de la columna vertebral no terminal. Están cubiertos de piel y pueden ocurrir a cualquier nivel de la columna, pero son más frecuentes a nivel cervical o cervicotorácico. Una variación de este defecto la constituye el Mielocistocele terminal, herniación de un gran siringocele dentro de un meningocele que protruye a través de un defecto espinal posterior (quiste dentro de un quiste) a nivel de la columna sacra. La parte terminal del siringocele comunica con el canal central medular, mientras que los componentes del meningocele están en relación con el espacio subaracnoideo. En general no existe comunicación entre el meningocele y el siringocele.



Schematic of nonterminal myelocystocoele shows herniation of dilated central canal through posterior spinal defect.



Meningocoele

—Terminal myelocystocoele.

Los disrafismos cerrados que no se asocian a masa subcutánea pueden dividirse en simples y complejos. Dentro de los primeros cabe destacar los lipomas intradurales, lipoma del filum, filum terminal grueso, e ventrículo terminal persistente y el seno dérmico.

El lipoma intradural se define como un lipoma localizado a lo largo de la línea media dorsal, contenido dentro del saco dural. No hay disrafismos espinales abiertos presentes. Son de localización preferentemente lumbosacra y suelen presentarse asociados a síndrome de médula

anclada.

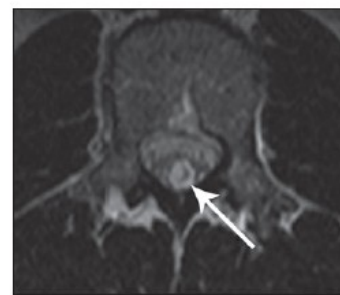
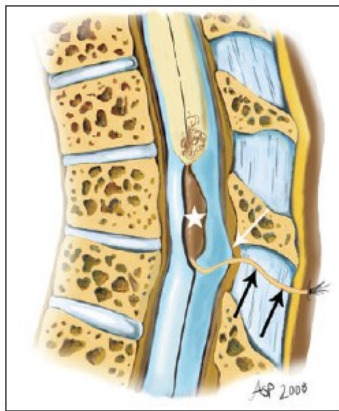
Los lipoma del filum terminale aparecen en la RMN como una línea hiperintensa en T1 dentro de un filum terminale engrosado. Pueden ser considerados como una variante anatómica de la normalidad si no hay evidencia de síndrome de médula anclada.

El filum terminal grueso se caracteriza por hipertrofia y acortamiento del filum terminale. Esta condición provoca el anclaje del cordón medular, que condiciona un ascenso irregular del cono medular. El cono medular presenta una localización baja en relación a la posición habitual entre L2-L3. El filum está engrosado (más de 2 mm en el corte axial de RM en el nivel L5-S1) y es corto.

El ventrículo terminal persistente define como la persistencia de una pequeña cavidad endimaria dentro del cono medular por regresión incompleta del ventrículo terminal. Las características clave incluyen la ubicación por encima del filum terminal y la falta de realce con el contraste, que distingue a esta entidad de otras lesiones quísticas del cono medular.

Por último, el seno dérmico, es una fístula revestida por epitelio escamoso que conecta el tejido neural o las meninges con la superficie cutánea. La localización más frecuente es la región lumbosacra, aunque puede aparecer en cualquier punto desde el nasion hasta el cóccix, y está asociada a tumor dermoide o epidermoide en un 50% de los casos, y en un 20% a lipoma. Clínicamente, junto al punto deprimido en la piel suele aparecer alguna anomalía asociada como el nevo piloso, un parche hiperpigmentado o un hemangioma capilar. En RMN se puede observar como una banda de baja señal en secuencias T1 que atraviesa la grasa subcutánea. El cono medular bajo debe hacer sospechar médula anclada por conexión del seno dérmico a la cola de caballo o la médula.

—Sagittal T2-weighted MR image in 12-month-old boy shows tight filum terminale, characterized by thickening and shortening of filum terminale (black arrow) with low-lying conus medullaris. Incidental cross-fused renal ectopia (white arrow) is also present.



—Dermal sinus.  
A and B, Sagittal schematic (A) and sagittal T2-weighted MR image (B) in 9-year-old girl show intradural dermoid (stars) with tract extending from central canal to skin surface (black arrows). Note tenting of dural sac at origin of dermal sinus (white arrows).  
C, Axial T2-weighted MR image from same patient as in B shows posterior location of hyperintense dermoid (arrow).

Los disrafismos espinales cerrados complejos se dividen así mismo en dos categorías, desórdenes de integración de la notocorda en línea media y desórdenes en la formación de la notocorda.

Entre los defectos provocados por la alteración de la integración de la notocorda en la línea media se encuentra la fístula entérica dorsal, una conexión anormal entre la superficie cutánea y el intestino a través de los tejidos blandos prevertebrales, los cuerpos vertebrales, el canal espinal

y su contenido, arcos neurales y tejido celular subcutáneo. El quiste neuroentérico corresponde a una forma localizada de fístula entérica dorsal. Estos quistes están recubiertos por epitelio secretor de mucina similar al del tracto gastrointestinal y se localizan en la columna cervico-torácica anteriores a la médula espinal. Son intradurales extramedulares, e improntan la médula espinal. Muestran una señal isointensa con el LCR o hiperintensa en T1 por el contenido proteináceo. Se asocian a anomalías vertebrales.

La diastematomyelia es otra posible consecuencia de esta alteración en la integración de la notocorda y consiste en la separación en el plano sagital de la médula en dos hemimédulas. Puede presentarse clínicamente con escoliosis y el síndrome de médula anclada. Un mechón de pelo en la espalda del paciente es un hallazgo característico en la exploración física. Las dos porciones son por lo general simétricas, aunque la longitud de separación es variable.

En cuanto a las alteraciones en la formación de la notocorda, merece la pena nombrar la agenesia caudal, conjunto de anomalías caudales que comprenden agenesia total o parcial de la columna espinal y pueden estar asociados con ano imperforado, anomalías genitales, aplasia o displasia renal bilateral e hipoplasia pulmonar. Se clasifican en dos tipos en función de la posición del cono, que a su vez condiciona la gravedad de la anomalía: El tipo I, en el que hay una posición más alta y una terminación abrupta del cono medular; y el tipo II, en el que hay una posición baja con anclaje del cono medular.

Por último, nombrar dentro de este grupo la disgenesia espinal segmentaria. Su definición clínico-radiológica incluye agenesia o disgenesia de la columna lumbar o tóraco-lumbar, anomalía segmentaria de la médula y las raíces nerviosas, paraplejia o paraparesia congénita y deformidades congénitas en las extremidades inferiores. Las anomalías segmentarias vertebrales pueden afectar a la región toraco-lumbar, lumbar o lumbo-sacra. Las reconstrucciones volumétricas con TC permiten valorar adecuadamente anomalías en la segmentación. [18, 19, 20]

## 5 PROFILAXIS

Como ya se ha mencionado en el apartado de epidemiología, la tendencia decreciente en la incidencia se debe, no solo al aumento de la práctica del aborto, sino también en gran medida a la política de profilaxis basada en la administración de ácido fólico que se ha ido implantando en Europa en los últimos años.

En el año 2003, el Ministerio de Salud actualizó el consejo sobre el ácido fólico, recomendando el uso periconcepcional de suplementos de ácido fólico a todas las mujeres en edad fértil con el objeto de disminuir el riesgo de DTN en el embarazo. Estas recomendaciones están en línea con la política que se introdujo por primera vez en 2001, aconsejando la toma de ácido fólico previa y durante el embarazo: Todas las mujeres que estén considerando un embarazo y no tengan antecedentes de embarazo afecto de DTN deberían tomar 0,4 mg al día de suplementos de ácido fólico, al menos un mes antes de la concepción y durante el primer trimestre de la gestación; Las mujeres que estén planeando un embarazo y que hayan sufrido un embarazo previo con DTN deberían recibir una dosis de 4 mg al día de ácido fólico, al menos un mes antes del embarazo y durante los 3 primeros meses del mismo.

Sin embargo, esta actualización de la política del ácido fólico de 2003 avisa ya de lo necesario de un mayor énfasis en la divulgación y cumplimentación de estas directrices. [4, 21]

Toda esta política profiláctica del ácido fólico unida, como ya se ha mencionado antes, a una mejora en las técnicas de screening neonatal y el aumento de las interrupciones voluntarias del embarazo (IVE) (que se hace patente en ambas tablas), hacen que en España haya disminuido muy considerablemente el número de casos que podemos llegar a ver en la práctica clínica. Sin embargo, a pesar del descenso en la incidencia tras la implantación de estas medidas, sigue apareciendo un porcentaje de casos que parece no ser prevenible mediante la administración de folatos. Parece obvio, por tanto, que existen otros factores ambientales o intrínsecos que pueden condicionar este tipo de patología. Entre los más importantes se han descrito la diabetes materna insulino-dependiente, la obesidad pregestacional y el uso de fármacos anticonvulsivos, como el ácido valproico. [4]

**Table 1: Current<sup>1</sup> Folic Acid Supplementation Policy in European Countries**

Country	Periconceptional Folic Acid Policy <sup>2</sup>			Year of study	% Women Using Folic Acid
	Status	Year current policy introduced	Health education campaign		
Austria	Unofficial	1998	No	1998	24% some part of advised period 10% for entire advised period
Belgium	Unofficial	-	Being prepared	2006	48% some part of advised period 24% for entire advised period
Croatia	Unofficial	-	Unofficial	2003	69% some part of advised period 20% for entire advised period
Denmark	Official	1997	1999 and 2001	2000-2	22% of women who planned pregnancies took supplements at correct time
Finland	Official	2004	Unofficial	2000	19% took FA before or in early pregnancy
France	Official	2000	2000 and 2004	?	30% some part of advised period 10% for entire advised period
Germany	Unofficial	1994	No	2000	4.3% for entire advised period
Hungary	Official	1996	Ongoing	2006	69% of pregnant women
Ireland	Official	1993	1993 and 2000/2001 with Ulster	2002	23% periconceptionally
Italy	Official	2004	2004 regional	2007	Depends very much on the region, range: 3-21%
Malta	Dietary	1994	No	2000	74% some part of advised period 15% for entire advised period
Netherlands	Official	1993	1995	2005	80% some part of advised period 51% for entire advised period
Norway	Official	1998	1998 (website)	2000	46% periconceptionally
Poland	Official	1997	Yes, but no date given	2005	70% some part of advised period 11% for entire advised period
Portugal	Official	1998	No	2005	24% for entire advised period
Slovenia	Official	1998	Unofficial	2007	88% some part of advised period 31% for entire advised period
Spain	Official	2001	2002	2007	71% some part of advised period 17% for entire advised period
Sweden	Official	1996	No	1997	8% some part of advised period
Switzerland	Official	1996	2008	2003	98% some part of advised period 37% for entire advised period
UK	Official	1992	1995	2002	45% periconceptionally
Ukraine	Official	2002	Unofficial		

<sup>1</sup> Policy as of December 2007

### 5.1 El ácido fólico como profilaxis.

Cómo actúa el ácido fólico (AF) para prevenir los DTN es todavía una pregunta sin responder. El AF juega un papel importante en una gran variedad de reacciones celulares, lo que hace muy difícil aislar el punto exacto que puede afectar al tubo neural en su desarrollo. <sup>[12]</sup>

El ácido fólico es una vitamina inactiva hidrosoluble que se absorbe en el intestino delgado proximal. Una vez en el torrente sanguíneo, el folato es transportado al interior celular mediante los receptores de folatos (FR-a, -b y -c) y mediante un transportador de folatos asociado (RFC). <sup>[13]</sup>

Una vez en el interior celular, los folatos actúan como donantes de grupos metil en la síntesis de la metionina mediante la remetilación de la homocisteína (Hcy). La metionina es el donante de grupos metil fundamental en la metilación del ADN y el ARNt. Además, los folatos actúan como donantes de grupos mono-carbonados para la síntesis de timidina y purinas, fundamentales para la síntesis del ADN. <sup>[13]</sup> Los ciclos metabólicos de los folatos y la homocisteína están estrechamente relacionados e implican alrededor de 25 proteínas distintas, muchas de las

cuales han sido investigadas en busca de una asociación con un aumento del riesgo de DTNs. [13]

En muchos casos se asume que los DTNs son una consecuencia de un déficit nutricional, pero en realidad, la gran mayoría de embarazos humanos no son clínicamente folato-deficientes. Es más, una folato-deficiencia franca en modelos animales experimentales no causa DTNs en ausencia de una predisposición genética. Parece más probable, por lo tanto, que el ácido fólico exógeno sea capaz de estimular una respuesta celular, permitiendo al embrión en desarrollo sobreponerse a los efectos adversos de ciertos aspectos genéticos o ambientales que de otra manera llevarían al desarrollo de un DTN. Estos aspectos podrían estar relacionados con aberraciones en la vía metabólica de los folatos, pero podrían afectar también a sistemas no relacionados con ella. Llegamos así a la conclusión de que el ácido fólico podría ejercer su efecto profiláctico sobre un amplio grupo de desórdenes genéticos, todos los cuales estarían implicados en el proceso de cierre del tubo neural. [14]

Uno de los genes más ampliamente estudiados en relación con el desarrollo de DTN es el gen de la N-metilenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR), cuya proteína media la conversión de 5,10-metileno-THF a 5-metil-THF, la forma intracelular utilizada en los ciclos metabólicos de los folatos y la metionina. A este respecto, el genotipo c.677T del paciente o de su madre se ha relacionado con un aumento en el riesgo de sufrir DTNs. Otros posibles genes responsables, relacionados con el metabolismo de los folatos, son TYMS, MTHFD1 y MTRR, aunque su asociación no está del todo clara.

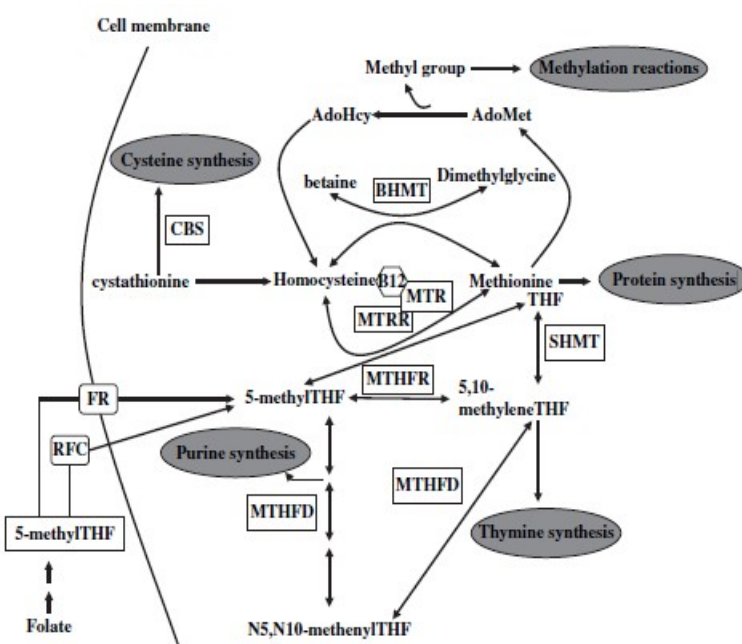
Además se encontraron hallazgos positivos para los genes MTHFD2 y MTHFD1L.

MTHFD1L es el homólogo mitocondrial de MTHFD1 en el citosol para la interconversión de THF y 5-MTHF. La proteína MTHFD1L produce además un intermediario para la vía de síntesis de las purinas. La importante función celular de esta proteína en el metabolismo de los folatos y su utilización, da una explicación lógica a por qué variaciones en este gen podrían dar como resultado una susceptibilidad a la formación de DTNs.

SAM es una molécula donante de grupos metil en el proceso de transmetilación de biomoléculas (ácidos nucleicos, proteínas, lípidos). La variación en la función de varias metiltransferasas que juegan un papel importante en el crecimiento, diferenciación y proliferación celular podría ser también un factor de riesgo para el desarrollo de DTNs. A este respecto, se han llevado a cabo estudios centrados en los genes relacionados con la metilación de ácidos nucleicos, proteínas/aminoácidos, coenzimas y metabolismo de fármacos y lípidos. Se encontraron asociaciones positivas con el gen de biosíntesis de lípidos de membrana (CHKA), el gen relacionado con el metabolismo de fármacos (NAT1), y con tres genes que codifican metiltransferasas (ICMT, PCMT1 y PRMT1). [11, 12, 13, 14, 15, 16]

Existen otros muchos genes en estudio relacionados con estas vías metabólicas y con otros procesos moleculares, cuya implicación en el desarrollo de los DTNs no queda del todo clara y que quedan fuera del propósito de esta revisión.

Desgraciadamente a día de hoy, el papel del ácido fólico en el desarrollo de estos defectos sigue siendo desconocido en su totalidad y es necesario un estudio mucho más amplio de todos los procesos celulares en los que pueda estar implicado.



## 6 DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal de los DTNs se basa en tanto en técnicas de imagen (generalmente ultrasonidos) como en marcadores bioquímicos, fundamentalmente la alfa-fetoproteína. La ecografía permite visualizar la lesión, mientras que niveles elevados de MSAFP (maternal serum alfa-fetoprotein) situarán al paciente dentro de un grupo de riesgo que justifique un estudio de imagen más detallado y/o una amniocentesis que confirme el diagnóstico.

Desde su introducción en la práctica obstétrica, la determinación de MSAFP durante el segundo trimestre sigue siendo el marcador bioquímico más importante para el screening de los DTNs. Además, la MSAFP es un componente clave en el screening de aneuploidia fetal.

Dado que la MSAFP y la ecografía son, en el segundo trimestre, métodos de screening independientes, pueden ser ambos utilizados para determinar el riesgo individual de los pacientes. [22, 23]

### Alfa-fetoproteína.

La producción fisiológica de la AFP está limitada al desarrollo embrionario, lo que la hace un marcador ideal para la evaluación fetal temprana.

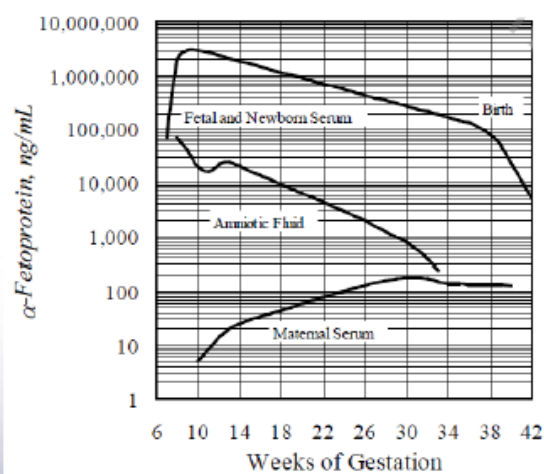
La AFP fue aislada por primera vez en 1956 por Bergstrand y Czar. Su nombre refleja su localización en la electroforesis proteica (en la región alfa1, entre la albúmina y la alfa1-globulina) y su origen fetal. Está estructural y funcionalmente relacionada con la albúmina. Los genes de ambas proteínas se localizan en el cromosoma 4, y ambas tienen una masa molecular de 69,000 daltons. [23]

Han sido varias las funciones atribuidas a la AFP. Como la albúmina, podría actuar como una proteína de transporte intravascular y desempeñar un papel en el mantenimiento de la presión oncótica. También se ha sugerido un posible efecto inmunosupresor de la AFP que actuaría como mecanismo de protección de los antígenos derivados del ADN paterno en el feto ante los anticuerpos maternos. Sin embargo, dado que se han descrito casos de deficiencia congénita de AFP resultando en recién nacidos normales, la función real de la AFP sigue sin esclarecerse.

La AFP es producida en el saco vitelino fetal, el tracto gastrointestinal y el hígado. Su concentración alcanza un pico máximo en el suero fetal de aproximadamente 300 mg/dL al final del primer trimestre. El hígado fetal produce una cantidad constante de AFP durante las 30 primeras semanas de la gestación, aunque los niveles en sangre fetal van disminuyendo conforme la gestación avanza. Esto es debido a un efecto de dilución en el compartimento intravascular fetal en crecimiento. Tras la semana 30 de gestación, la producción de AFP fetal cae bruscamente.

En la circulación materna, los niveles de AFP van a elevarse también hasta la semana 30. A partir de entonces, los niveles van descendiendo progresivamente hasta que el feto está a término y caen bruscamente tras el parto. Durante el segundo trimestre, los niveles en suero materno de AFP crecen, mientras que en el suero fetal comienzan a disminuir. Esta paradoja no es completamente comprendida a día de hoy, pero podría ser el resultado de una placenta en crecimiento que permite una mayor capacidad de difusión de la AFP o de cambios en la permeabilidad de esta placenta. El mecanismo de paso de la AFP a la circulación materna es trasplacentario (dos terceras partes) y transamniótico (una tercera parte).

Podemos encontrar también concentraciones significativas de AFP en el líquido amniótico, unas 150 veces menor que las encontradas en suero. Estas representan una pequeña proporción de AFP que llega hasta el líquido amniótico tras la filtración renal de la sangre fetal. El descenso



de los niveles en el líquido amniótico durante el segundo y tercer trimestre es muy parejo al descenso de la concentración en el suero fetal.

Los niveles elevados de AFP en líquido amniótico durante el embarazo se han relacionado directamente con casos de anencefalia o defectos espinales.

Cuando el feto presenta un defecto del tubo neural abierto, la AFP se filtra desde la circulación fetal al líquido amniótico. En la anencefalia, la malformación craneal está completamente descubierta, por lo que es la lesión más claramente detectada por el screening con MSAFP. Más del 90% de los casos de anencefalia pueden ser detectados por la determinación de MSAFP, y un 99% lo son por técnicas de imagen. Aproximadamente el 99% de las anencefalias pueden ser diagnosticada por los niveles de AFP en líquido amniótico y el test de la acetilcolinesterasa. En contraste, la mayoría de los encefalocelos están cubiertos por piel y son, por tanto, más difíciles de identificar mediante MSAFP, siendo diagnosticados en mayor medida por ecografía.

Los defectos espinales y la anencefalia ocurren con similar frecuencia. Aproximadamente el 80% de los defectos espinales son abiertos. El resto se encuentran cubiertos por piel o por una membrana densa, por lo que no son detectables mediante esta técnica.

En general, la determinación de MSAFP como técnica de screening detecta aproximadamente un 85% de los DTNs: un 80% de los defectos espinales y un 90% de las anencefalias. Además, prácticamente el 100% de estas lesiones abiertas pueden ser detectadas mediante la determinación de los niveles de AFP en líquido amniótico.

Los valores de MSAFP se consideran elevados si son de 2 a 2,5 veces mayores que el valor medio normal en la misma semana de gestación. [22, 23, 24, 25]

### **Alfafetoproteína y acetilcolinesterasa en líquido amniótico.**

La amniocentesis constituye el segundo paso en la determinación de los desórdenes responsables de la elevación de la AFP en el suero materno. Ante dicha elevación, se puede realizar una segunda determinación que demuestre la presencia o ausencia de acetilcolinesterasa (AChE) en el líquido amniótico, que no aparece en condiciones fisiológicas. Los tejidos que contienen preferentemente AChE son los hematíes, el músculo y el tejido neural. Las concentraciones de AChE son mucho mayores en el fluido cerebroespinal fetal que en suero. Si el feto presenta un DTN abierto, las concentraciones de AFP y AChE en líquido amniótico están normalmente elevadas dado que las altas concentraciones de AChE presentes en el líquido cefalorraquídeo fetal se filtran a través del defecto. Esto hace de la AChE una prueba con alta sensibilidad para la confirmación de DTNs abiertos.

En el momento de realizar la amniocentesis para la determinación de AFP y AChE, se debe realizar también un cariotipo independientemente de los resultados de la misma. Algunos DTNs están en relación con aneuploidias cromosómicas, y el análisis del cariotipo permite la obtención de información adicional de cara al diagnóstico. [22, 23, 24]

### **Técnicas de imagen.**

A pesar de la introducción de nuevas técnicas, como la ecografía endovaginal del primer trimestre o la ecografía tridimensional, el diagnóstico por imagen de los defectos del tubo neural depende en gran medida del tiempo invertido, la calidad del equipo, la habilidad para obtener imágenes adecuadas y la experiencia del radiólogo. La detección de anencefalia es aproximadamente del 100% a mitad de la gestación. [26]

### **Hallazgos ecográficos directos en disrafismos abiertos.**

Durante la ecografía básica del segundo trimestre, el eje espinal es evaluado usando planos tanto sagitales como coronales en conjunción con planos axiales.

La imagen sagital puede mostrar el defecto como la ausencia de la línea posterior (formada por los centros de osificación de los elementos posteriores de las vértebras) y de los tejidos blandos suprayacentes a nivel del defecto. En el plano coronal, la línea central (correspondiente a los centros de osificación de los cuerpos vertebrales) es con frecuencia difícil de encontrar, y las dos líneas externas (que corresponden también a elementos posteriores de las vértebras) están más separadas que las adyacentes normales. Los planos axiales demuestran separación de los

centros de osificación pertenecientes a los procesos laterales, y el canal neural expuesto posteriormente.

La presencia de un saco ayuda al diagnóstico de disrafismo, con la extensión del espacio subaracnoideo a través del defecto óseo. Si la línea que delimita el saco es fina suele corresponderse con un defecto abierto, mientras que si es más gruesa da pie a pensar que pueda estar cubierto por piel. La detección prenatal de estos defectos por ultrasonografía ronda el 80-90%, incluso sin conocer los niveles maternos de AFP. [25, 26, 27]

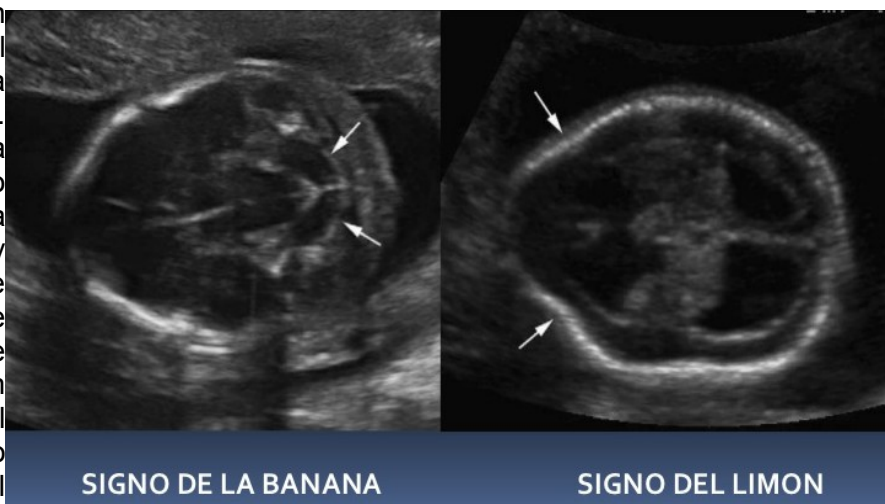


Open spinal dysraphism in third trimester (37 weeks). A: Axial ultrasound in the fetal spine demonstrating the full thickness defect of the soft tissue overlying the spine and the U-shaped vertebra with lateral splaying of the lateral processes (arrows), meningocele. B: Coronal plane demonstrating lateral splaying of the lateral processes with widening of the spinal canal. C: Coronal view through the fetal head shows marked ventricular dilatation.

#### Hallazgos ecográficos indirectos en disrafismos abiertos.

Los defectos abiertos del tubo neural se asocian, casi en su totalidad, con la malformación de Chiari tipo II, una anomalía congénita del romboencéfalo caracterizada por una fosa craneal posterior pequeña con un desplazamiento caudal del vérmix y cuarto ventrículo a través del foramen magnum. Esta asociación es debida a la fuga continua de líquido cefalorraquídeo (LCR) a través del defecto espinal y se relaciona con la teoría de que el desarrollo normal de la fosa posterior depende de un aumento de presión intracraneal durante el principio del segundo trimestre. Esto explicaría el desarrollo de una fosa posterior pequeña anormal, que tiene como resultado la herniación tonsilar, la torsión del tronco cerebral, un foramen magnum aumentado de tamaño y un mesencéfalo ligeramente elevado. Esta teoría explica de igual manera la marcada escasez de LCR en los hemisferios cerebrales descrita en fetos con DTNs abiertos.

En el segundo trimestre, el screening para la detección de DTN es facilitado por la presencia de los signos del «limón» y de la «banana». El signo del «limón» se objetiva en el corte del diámetro biparietal y es debido al aplanamiento de los huesos frontales. El signo de la «banana» hace referencia a una forma anómala de los hemisferios cerebelosos que presentan una forma cóncava anteriormente, a lo que se asocia una cisterna magna obliterada. Ambos signos son debidos a la herniación del cerebelo a través del foramen magnum como consecuencia de la hipotensión a nivel subaracnoideo, debida la fuga de LCR a la cavidad amniótica. La sensibilidad de estos dos signos craneales en la detección de los defectos espinales se aproxima al 99%.



Los defectos supratentoriales que pueden ser detectados mediante ecografía incluyen ventriculomegalia, asociada normalmente deformación de las astas posteriores en el plano axial, desviación de la línea media y contacto entre ambos hemisferios debido a la falta de LCR.

La ventriculomegalia está presente en prácticamente todos los casos de DTNs abiertos al nacimiento, aunque menos de un 70% se identifican durante el segundo trimestre.

Otros posibles marcadores de DTN abierto que pueden aparecer durante este examen ecográfico son la pérdida de la translucencia intracraneal y la disminución del ángulo frontomaxilar facial. [25, 26, 27]

#### DTNs cerrados en la ecografía.

Los DTNs cerrados son particularmente difíciles de diagnosticar dado que la piel se encuentra cubriendo la porción dorsal de la lesión. Así, podemos encontrar que en la bibliografía se hace referencia a estos defectos a menudo como “disrafismos espinales ocultos”. Estas lesiones son poco frecuentes y raramente se diagnostican prenatalmente dado que la implicación del eje neural es leve, afectándose sólo el cono medular en la mayoría de las ocasiones. (26, 27)

#### Papel de la RMN en el diagnóstico de los DTNs.

En la actualidad, la RMN fetal no es considerada una técnica de screening, sino que se realiza de forma complementaria a la ecografía cuando aparecen en ésta signos sugestivos de patología. No se realiza, por tanto, en todas las embarazadas de forma rutinaria, pero puede tener su indicación en casos de duda diagnóstica o ante la posibilidad de un tratamiento quirúrgico intraútero. [28]

## **7 COMPLICACIONES ASOCIADAS AL MIELOMENINGOCELE**

Como se ha mencionado anteriormente, la práctica totalidad de los mielomeningoceles van a asociar una malformación de Arnold Chiari tipo II, que se acompaña casi inexcusablemente de una hidrocefalia con su cortejo de síntomas neurológicos. El resto de las complicaciones clínicas que se asocian al mielomeningocele derivan fundamentalmente de la lesión medular, por lo que los síntomas variarán en función del nivel al que se encuentre la misma.

Según la localización del defecto espinal podemos hablar de lesiones torácicas altas (T6-T10), torácicas bajas (T10-T12), lumbares altas (L1-L2), lumbares medias (L3), lumbares bajas (L4-L5) y sacras (S1-S5). La aparición de alteraciones motoras y sensitivas va a depender del nivel espinal de aparición del defecto y el mayor o menor grado de la sintomatología estará en función de la afectación medular derivada del mismo. [29, 30]

Las manifestaciones motoras son amplias, y comienzan por una dificultad o imposibilidad para la marcha. Se suelen acompañar de alteraciones en la circulación periférica en miembros inferiores, deformidades articulares por desequilibrio muscular y osteoporosis, que aumenta considerablemente el riesgo de fracturas patológicas. La abolición sensitiva agrava el déficit motor por falta de sensibilidad propioceptiva, al tiempo que predispone a úlceras por presión y a sufrir lesiones de las que el paciente no toma constancia al no sentir dolor y que pueden infectarse y complicarse. De todo este grupo de alteraciones neuromusculares, se derivan con el tiempo graves alteraciones ortopédicas como son la escoliosis, cifosis y lordosis, que empeoran la calidad de vida del paciente y abren la puerta al desarrollo de las complicaciones propias de estas patologías.

Por otro lado, aparecen una serie de alteraciones a niveles urinario e intestinal, siendo característica la disfunción vesical de origen neurogénico (vejiga neurógena), que puede conducir a cuadros severos de reflujo y llegar a tener repercusión renal. A nivel intestinal, pueden aparecer paresia y disfunción esfinteriana, que tienen como resultado cuadros mixtos de incontinencia fecal y retención. En varones, alteraciones en la erección y eyaculación pueden estar presentes.

Por último, se han descrito complicaciones endocrinológicas, como la obesidad y la pubertad precoz, así como posibles alteraciones en los patrones de maduración psicomotriz en áreas motoras, perceptivo-cognoscitiva y del lenguaje. [29, 30, 31]

Nivel de la lesión	Inervación	Sensibilidad cutánea (al pinchazo)	Función esfinteriana	Reflejos	Posibilidad de deambulación
Dorsolumbar	D12-L2	Ingle (L1) Cara anterosuperior del muslo (L2)	—	—	Ortesis completas Limitado a una silla de ruedas
Lumbar	L3-L4	Cara anteroinferior del muslo y la rodilla (L3) Pierna medial (L4)	—	Rotuliano	Puede deambular con ortesis y muletas
Lumbosacra	L5-S1	Pierna lateral y pie medial (L5) Planta del pie (S1)	—	Aquiliano	Puede deambular con ortesis cortas para piernas o sin ellas
Sacra	S2-S4	Cara posterior de la pierna y el muslo (S2) Centro de la nalga (S3) Cara medial de la nalga (S4)	Función vesical y rectal	Contracción anal	Puede deambular sin ortesis

Al defecto espinal propiamente dicho, se asocian generalmente otros defectos del SNC. De estos, el más relevante es el Arnold Chiari tipo II, como ya se ha mencionado, que aparece en un 90% de los pacientes asociado a hidrocefalia y anomalías de los ventrículos cerebrales. Puede aparecer, también en un alto porcentaje de pacientes, siringomielia asociada a la lesión. Las heterotopias cerebrales y cerebelosas son ya menos frecuentes, apareciendo en torno a un 40% de los casos; la agenesia del cuerpo calloso puede aparecer en alrededor de un 10% de los casos, y la aparición de polimicroglía se da en el 15-30% de los pacientes. El síndrome de médula anclada aparece con frecuencia en la evolución posterior, y puede ser secundaria al tratamiento quirúrgico. [32, 33]

La malformación de Arnold Chiari tipo II se definió en un principio como un síndrome que agrupaba un desplazamiento caudal de las estructuras esenciales de la fosa posterior. Con la mejora de las técnicas de imagen, se han añadido nuevas características que implican otras partes del cerebro. Una amplia variedad de defectos supratentoriales y del tronco cerebral han sido descritas, tales como la displasia del cuerpo calloso, una masa intermedia agrandada o duplicada, defectos en la materia gris y blanca hemisferial o una hiperplasia de la protuberancia. La hidrocefalia se asocia en más de un 80% de los casos, así como defectos en diferentes sistemas corporales (gastrointestinal, genitourinario, musculoesquelético...). La clínica típica que acompaña a estas alteraciones anatómicas son signos oculomotores, disminución del reflejo laríngeo o alteración en los patrones respiratorios; a esto pueden unirse síntomas neurológicos característicos de la hidrocefalia (vómitos, sueño, irritabilidad, convulsiones...) que son consecuencia de la hipertensión intracraneal secundaria. Aunque el Arnold Chiari tipo II está descrito como entidad en sí mismo, es necesario recordar esta otra serie de patologías que con frecuencia se le asocian, como el síndrome de médula anclada, la hidrocefalia, o la siringomielia; que deberán ser tenidas en cuenta a la hora de plantear un abordaje terapéutico. [32, 33, 34]

## 8 TRATAMIENTO

Clásicamente, la cirugía del mielomeningocele ha sido una intervención postnatal, llevada a cabo en las primeras 48 horas tras el nacimiento. En general, esta cirugía tiene como objetivo un cierre por planos de la lesión en vista a proteger los elementos neurales expuestos, prevenir la pérdida de líquido cefalorraquídeo y disminuir el número de infecciones. [34] A este tratamiento quirúrgico de la lesión en sí, se añade un amplio abanico de tratamiento interdisciplinar dirigido a las complicaciones asociadas: ortopédico y rehabilitador, neurológico, manejo de las alteraciones urológicas y digestivas, manejo de la hidrocefalia, etc.

Desde hace unos 20 años se trabaja en la reparación intrauterina del defecto espinal, con el objeto de prevenir la hidrocefalia y la malformación de Chiari II y preservar la funcionalidad de las raíces nerviosas expuestas. La primera cirugía intrauterina de un mielomeningocele se llevó a cabo en EEUU en 1997. Las primeras publicaciones apuntaban ya hacia una disminución en la incidencia de la hidrocefalia y la malformación de Chiari II, pero sin llegar a disminuir completamente las secuelas. Esto, unido a un grado de morbilidad materna a tener en cuenta

(rotura prematura de membranas, dehiscencia de la sutura uterina, y otras) hizo que la cirugía fetal fuera, al menos, cuestionada.

A partir de 2003 se pone en marcha un estudio clínico aleatorizado (Management of Myelomeningocele Study [MOMS]) restringido a 4 hospitales estadounidenses y dirigido a comparar la evolución post-natal de fetos afectados de mielomeningocele: unos sometidos a corrección quirúrgica prenatal y otros a corrección quirúrgica postnatal. Se aleatorizaron 100 gestantes con feto afecto de mielomeningocele en cada grupo. En un primer momento debía realizarse un seguimiento postnatal abarcando los 5 primeros años de vida de los pacientes, sin embargo, al aparecer diferencias significativas favorables al grupo de cirugía prenatal el estudio fue interrumpido por cuestiones éticas tras haber reclutado 183 de las 200 mujeres que se incluían en el diseño original. [34, 35, 36]

La necesidad de cirugía para derivación ventrículo-peritoneal a los 12 meses de vida en los casos de corrección postnatal alcanza el 82%, frente a un 40% en el grupo prenatal. En concordancia con estos hallazgos, la incidencia de niños que no presentaba evidencia de herniación del cerebro posterior en el grupo prenatal fue de un 36%, frente a sólo un 4% en el grupo de cirugía postnatal. Además, el grupo prenatal presentó un porcentaje menor de herniación moderada o severa (25%) que el grupo postnatal (67%). Aunque la incidencia de vejiga neurógena fue similar en ambos grupos, la aparición de síndrome de médula anclada con la necesidad de su correspondiente reparación quirúrgica, fue significativamente mayor en el grupo de cirugía prenatal (8% frente a 1%). En contraste, el grupo de cirugía postnatal requirió mayor número de intervenciones descompresivas de la malformación de Chiari y presentó mayor incidencia de complicaciones relacionadas con la compresión del troncoencéfalo (14% moderada o severa con cirugía prenatal y hasta 37% con postnatal). La incidencia de siringomielia fue de un 39% en el grupo prenatal frente a un 58% en el postnatal. Se describió también un mejor desarrollo motor en el grupo prenatal.

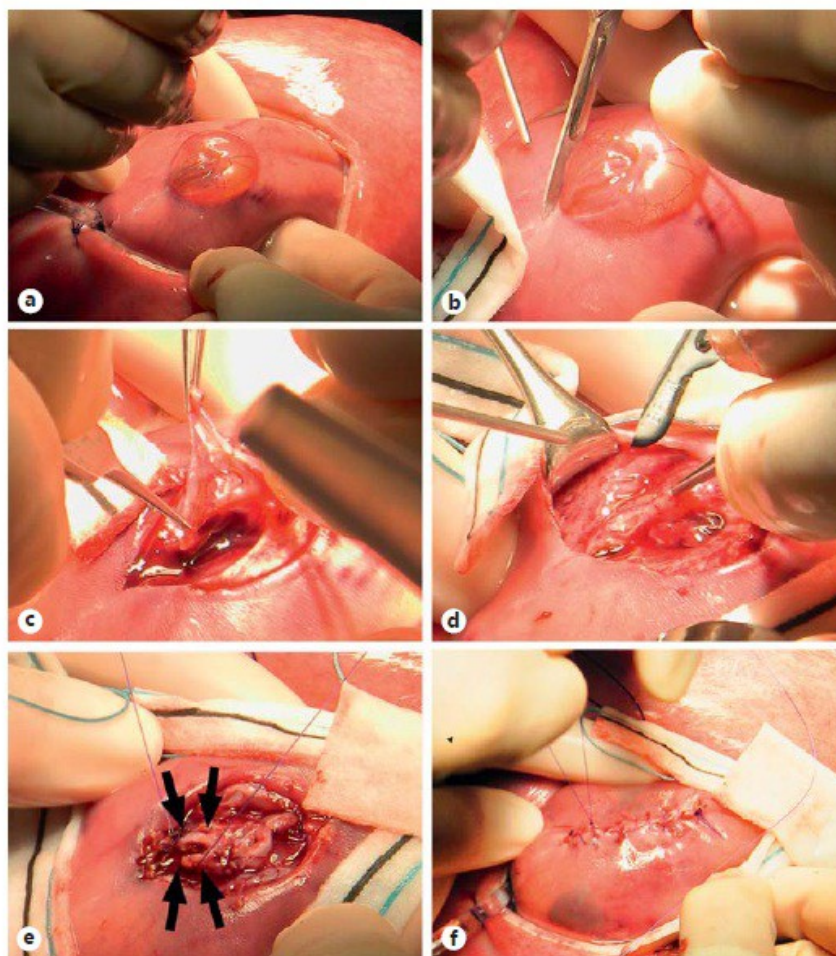
Todas estas ventajas deben, sin embargo, ser consideradas a consta de un mayor riesgo materno y fetal en el grupo prenatal. Las madres pertenecientes al grupo de cirugía prenatal experimentaron un grado significativamente mayor de complicaciones obstétricas frente al grupo de cirugía postnatal, incluyendo desprendimiento prematuro de placenta (26% frente a un 0%), edema de pulmón (6% frente a 0%), oligohidramnios (21% frente a 4%), abruptio placentae (6% frente a 0%), rotura prematura de membranas (46% frente a 8%), parto prematuro (38% frente a 14%), necesidad de transfusión sanguínea durante el parto (9% frente a 1%), y dehiscencia de la sutura uterina completa o parcial en un 35% de los casos de cirugía prenatal. Esto último constituye un problema para los embarazos sucesivos, dejando un área debilitada susceptible de rotura uterina, que requerirá cesárea programada en caso de nueva gestación.

Considerando los resultados del estudio MOMS y tras analizar el riesgo-beneficio de este procedimiento, aunque la cirugía prenatal para el mielomeningocele no es completamente curativa y no está exenta de riesgos, alcanza definitivamente los mejores resultados en el tratamiento de esta patología a día de hoy. Se sitúa así como una importante opción a tener en cuenta, no la única ni de necesariamente de elección, siendo la decisión final de los padres tras haber sido amplia y adecuadamente informados. [35, 36, 37, 38, 39]

La malformación de Chiari tipo II (CMII) es prácticamente exclusiva de pacientes con disrafismos espinales abiertos. En la actualidad, no existen guías de manejo clínico bien definidas que expongan la mejor estrategia para el seguimiento y tratamiento de estos pacientes, dado la gran variabilidad de formas clínicas y manifestaciones de esta patología. Sin embargo, sí pueden establecerse recomendaciones para el manejo en base a diversas series de casos que podemos encontrar en la bibliografía. [40] Uno de los factores más relevantes en relación al manejo lo constituye la hidrocefalia, presente en un amplio porcentaje de casos con CMII, debe ser siempre considerada en primer lugar ante cualquier paciente que presente sintomatología. El tratamiento estándar se basa en una descompresión ósea de la fosa posterior seguida, en caso de que sea necesario, de una derivación del líquido cefalorraquídeo, bien mediante una válvula extratecal o mediante otras técnicas quirúrgicas como la ventriculostomía endoscópica. La indicación y la modalidad del tratamiento de la hidrocefalia asociada al mielomeningocele han sido revisadas en los últimos años, disminuyendo el número de pacientes que son sometidos al mismo.

Actualmente, un porcentaje considerablemente menor de niños con mielomeningocele reciben tratamiento quirúrgico. La razón principal es la posibilidad de evaluar periódicamente la evolución de la dilatación ventricular en niños no operados mediante técnicas de ultrasonidos y neuroimagen, aceptando un grado de dilatación moderado a cambio de evitar las complicaciones de una derivación quirúrgica. En caso de hidrocefalia evolutiva o sintomática que necesite tratamiento quirúrgico, la ventriculostomía endoscópica parece querer imponerse en los últimos años a la derivación mediante válvula extratecal, dado el alto porcentaje de complicaciones de éstas últimas, principalmente infecciosas. Aunque no existen diferencias significativas en el desarrollo cognitivo de los pacientes tratados con una derivación externa frente a aquellos tratados con ventriculostomía endoscópica, las infecciones del SNC siguen siendo la complicación más prevalente y grave en el manejo quirúrgico de la hidrocefalia asociada al mielomeningocele y recaen, casi en su totalidad, en la primera de estas técnicas. [40, 41, 42, 43]

**Cierre prenatal de mielomeningocele.** a. Estabilización de la espalda fetal y exposición del defecto tras histerotomía. b. Incisión en la piel circundante al defecto. c. Disección de la aracnoides y del tejido epitelial residual de la placoda. d. Incisión en el plano miofascial lateral y posterior rotación medial sobre la placoda. e. Cierre del plano miofascial (nota: el área a la izquierda señalizada con flechas negras no ha sido cerrada aún). f. Cierre del plano epitelial



El manejo del componente urológico y digestivo viene determinado por el nivel de la lesión y la repercusión neurológica de la misma. En un gran número de casos, se hace necesario un sondaje vesical intermitente del paciente. Se ha propuesto también la cistoplastia, como manejo quirúrgico en aquellos pacientes no continentes. De nuevo, no existen guías clínicas de manejo de estos pacientes y las recomendaciones se basan en series de casos ya publicadas y en la individualización del tratamiento. [44, 45]

En función del nivel de la lesión, se puede aventurar un pronóstico funcional motor y planear un posible tratamiento ortopédico en consecuencia. En la siguiente tabla se expone una correlación entre el nivel medular de la lesión, el pronóstico funcional motor y el tratamiento a plantear en cada caso [29]:

NIVEL	PRONÓSTICO	OBJETIVOS
<b>Torácico alto</b>		
Insuficiencia musculatura tronco (erectores dorsales y abdominales). Escaso equilibrio en sedestación sin apoyo. Desviaciones de raquis (escoliosis paralítica).	Vida en silla de ruedas.	Intentar sedestación estable. Mantenimiento de articulaciones libres, evitar rigideces articulares. Manejo independiente de la silla de ruedas. Capacidad independiente para las actividades de la vida diaria. Ser socialmente aceptables.
<b>Torácico bajo</b>		
Buena musculatura de tronco, sedestación estable. Desviaciones de raquis (cifoescoliosis).	Bipedestación con ortésis. Silla de ruedas para desplazamientos.	Potenciar sedestación. Los mismos que para el Torácico Alto.
<b>Lumbar alto L1-L2</b>		
Musculatura flexora y adductora de cadera de potencia variable. La actitud de las EELI tiende a la flexión y adducción de caderas. Problemas de centraje de caderas. Luxación de caderas.	Capacidad de marcha con aparatos largos y bastones para desplazamientos cortos. Silla de ruedas para el resto de actividades.	Mantenimiento articulaciones libres. Evitar flexo de cadera y rodilla. Posición vertical y marcha con aparato. Manejo independiente con la silla de ruedas.
<b>Lumbar bajo L4-L5</b>		
Musculatura flexora y adductora de cadera. Cuádriceps con fuerza normal. Isquiotibiales internos con potencia variable. Insuficiencia del tibial anterior.	Capacidad de marcha por todo tipo de terreno con aparatos cortos. Habitualmente no precisan bastones. La marcha es en Trendelenburg.	Prevención y control de las deformidades ortopédicas a nivel de pies. Marcha habitual. Independencia personal.
<b>Nivel sacro S1-S5</b>		
Potencia muscular a nivel de glúteos (abductores y extensores de cadera). Potencia musculatura de pies.	Capacidad de marcha sin ortésis. Pies talos. Dedos en garra.	Marcha habitual. Prevención y/o control de las deformidades y retracciones tendinosas con la ayuda de férulas si es preciso.

El resto de las diferentes complicaciones asociadas que pudieran surgir, deberán ser manejadas por un equipo médico interdisciplinar que aborde cada uno de los diferentes aspectos de la clínica del paciente de forma individualizada.

## 9 CONSIDERACIONES SOCIALES

Más allá de las repercusiones médicas, las repercusiones sociales como la aceptación familiar, la integración y desarrollo social del niño y, en general, el día a día de los pacientes y sus familiares, deben formar parte de este plan integral de atención al paciente. En la actualidad,

existen numerosas asociaciones alrededor de todo el país, que intentan poner al alcance de estas familias distintas herramientas que ayuden a mejorar su calidad de vida. En general, se ofrece tanto ayuda profesional como diversas actividades sociales que varían entre las distintas organizaciones: grupos de apoyo entre familias en la misma situación, talleres de educación para padres, servicio de asesoramiento e información, préstamo de silla de ruedas y muletas, centros de estancia diurna, centros de atención temprana, rehabilitación, programas de ocio y deporte... Algunas de estas asociaciones son la Asociación Madrileña de Espina Bífida (MEB), Asociación Catalana de Espina Bífida e Hidrocefalia, Asociación Valenciana de Espina Bífida (AVED), etc. La Federación Española de Asociaciones de Espina Bífida e Hidrocefalia (FEBHI) se fundó con el objetivo de aglutinar las diferentes asociaciones de Espina Bífida e Hidrocefalia (EBH) del territorio nacional para mejorar la calidad de vida de las personas con EBH o con discapacidad en general y trabajar por la prevención de la Espina Bífida (EB).

A día de hoy, los defectos del tubo neural son diagnosticables prenatalmente en prácticamente el 100% de los casos. Son así mismo, prevenibles en un alto porcentaje mediante una adecuada profilaxis con ácido fólico. La decisión acerca de la finalización o no del embarazo en caso de diagnóstico prenatal y de las distintas opciones de manejo terapéutico pre y post-natal, recaen íntegramente en los padres, que deben ser informados adecuadamente. No existe en la actualidad ninguna guía de actuación con una evidencia científica suficiente como para dar una opinión médica tajante, siendo la labor del facultativo la de informar, acompañar y aconsejar a los futuros padres en la medida de sus posibilidades, aceptando las decisiones que éstos tomen en base a la información proporcionada. Las asociaciones de padres con hijos con espina bífida pueden ser un recurso útil a la hora de tomar estas decisiones, permitiendo a los futuros padres obtener referencias de casos reales, así como apoyo y consejo de personas en su misma situación.

## CASO CLÍNICO

*“Recién nacido a término varón que es remitido al servicio de neonatología del HUMS desde el Hospital San Pedro de Logroño, al evidenciarse al nacimiento presencia de defecto del tubo neural en la región lumbosacra.”*

### **Primer ingreso en neonatología HUMS. 24/03.**

**Antecedentes maternos:** Embarazo bien controlado y suplementado, con ecografías prenatales normales. No enfermedades intercurrentes. CVR negativo. Serologías rubeola inmune, resto negativo.

**Edad gestacional:** 37+6 semanas.

**Tipo de parto:** Vaginal con ventosa.

**Peso al nacimiento:** 2650 gr, P10-25.

**Longitud al nacimiento:** 46 cm, P10-P25.

**PC al nacimiento:** 31,5 cm, <P5.

**Apgar minuto 1:** 9 **Apgar minuto 5:** 10

**Enfermedad actual:** Recién nacido a término trasladado a nuestro centro tras objetivarse al nacimiento defecto del tubo neural.

**Exploración física:** RN a término varón. Buen estado general. Normosómico, normocéfalo. Normocoloreado y normohidratado. No rasgos dismórficos. Fontanela normotensa. Auscultación cardio-pulmonar normal, con buena ventilación bilateral, sin soplos. Abdomen blando y depresible, no masas ni megalias. Tono dudoso del esfínter anal. Caderas estables, con Barlow y Ortolani negativos. Genitales externos masculinos aparentemente normales, testes en bolsa. Pulsos femorales bilaterales palpables y simétricos. Moviliza adecuadamente las 4 extremidades. Defecto cutáneo en la región lumbosacra. Reflejos del recién nacido presentes. Vital, reactivo.

### **Exploraciones complementarias:**

Hemograma, hemostasia, bioquímica, PCR.

Rx columna lumbosacra: Abundante interposición de asas intestinales y gas. No se aprecian claras alteraciones que sean valorables.

Ecografía abdominal: Sin hallazgos.

Ecografía urológica: Vejiga distendida, de paredes regulares y sin alteraciones en su contenido. Riñones y suprarrenales en los límites de la normalidad.

Ecografía trasfontanelar: Línea media centrada. Ambos ventrículos laterales significativamente dilatados con progresiva dilatación de los mismos en controles seriados; de mayor tamaño el ventrículo izquierdo, con alteración del plexo coroideo y probable coágulo adherido a éste. Probable descenso del cerebelo (Arnold Chiari tipo II).

EEG: Normal.

Ecocardiograma: Foramen oval permeable 3mm.

Se realiza estudio completo al ingreso e interconsulta con Neurocirugía, que indica corrección quirúrgica del defecto lumbosacro. Se pauta profilaxis antibiótica.

Ingreso en UCI neonatal tras intervención quirúrgica, servicio del que se le da de alta dos días después ingresando en planta de neonatología para cuidados intermedios.

### **Evolución en planta de neonatología:**

Durante su ingreso ha permanecido estable con constantes normales.

Buen aspecto general. Normalidad de movimiento de extremidades superiores, hipertonía y escasa movilización de extremidades inferiores con respuesta discreta a estímulo plantar.

Se objetiva edema importante en extremidades inferiores y abdomen a nivel suprapúbico, que desaparece al realizarse cateterización vesical. Vejiga neurógena de tipo restrictivo con buena respuesta al sondaje intermitente. Paresia intestinal con emisión de heces por rebosamiento. Durante su ingreso los padres han aprendido a sondar al paciente, por lo que dada la buena evolución clínica se solicita alta con control posterior. Fecha de alta: 11 de abril.

### **Diagnósticos:**

Mielomeningocele y complicaciones asociadas (vejiga neurógena, paresia EEII, atonía intestinal, hidrocefalia con posible Arnold Chiari tipo II).

### **Recomendaciones y controles al alta:**

Tratamiento: Sondajes vesicales intermitentes, aproximadamente cada 6 horas.

Controles: Control en 4 días en consultas externas de neurocirugía, urología y neonatal. Deberá contactar con su pediatra en Logroño, así como con el Servicio de Rehabilitación Clínica y el Servicio de Atención Temprana.

### **Segundo ingreso. UCI pediátrica. 22/04.**

Remitido de nuevo desde el Hospital San Pedro de Logroño por sospecha de sepsis.

### **Exploraciones complementarias:**

Gasometría, hemograma, bioquímica, PCR, sedimento orina, cultivo y sedimento LCR, Rx tórax, ECO abdominal y transfontanelar.

Urocultivo: POSITIVO A ESCHERICHIA COLI sensible a amoxicilina-clavulánico.

Hemocultivo: POSITIVO A ESCHERICHIA COLI sensible a amoxicilina-clavulánico.

### **Evolución:**

Tras la estabilización hemodinámica del paciente, ingresa en planta donde continua tratamiento antibiótico. Es dado de alta el día 25-4 tras mejoría clínica con el diagnóstico de pielonefritis y posterior sepsis por E. Coli. Se cita para controles periódicos con Neurocirugía, Nefrología y Urología.

### **Tercer ingreso. Servicio de Pediatría. 03/06.**

**Historia actual:** Lactante de 2 meses y medio de vida afecto de disrafismo lumbosacro intervenido que ingresa por presentar hidrocefalia triventricular progresiva, por probable Arnold Chiari tipo II. Desde hace 3 días refiere estridor laríngeo ocasional.

**Exploración física:** Buen estado general. Fontanela abombada con ensachamiento de sutura. Mirada simétrica con ligero exoftalmo bilateral. Mal sostén cefálico. Hipotonía axial. Rigidez de extremidades superiores. Paresia de extremidades inferiores. Reflejos rotulianos negativos, aquileos ausentes. Estridor inspiratorio intenso y continuo, no distress respiratorio. Auscultación cardiopulmonar: Tonos rítmicos sin soplos, normoventilado.

Se decide colocación de válvula de derivación de LCR ventrículo-peritoneal. **Ingreso en UCI pediátrica** tras intervención quirúrgica.

**Evolución:** Se extubó a las dos horas del ingreso, tras lo cual presenta estridor que requiere inicio de tratamiento con nebulizaciones de adrenalina con escasa mejoría. El estridor fue aumentando en intensidad y frecuencia, inicialmente sin alteraciones respiratorias para pasar a presentar posteriormente grave dificultad respiratoria con taquicardia que no respondía a adrenalina, ni corticoides inhalados o intravenosos. Se intenta tratamiento con heliox a través de gafas nasales con leve mejoría.

Al día siguiente se realiza fibrolaringoscopia que demuestra parálisis de ambas cuerdas vocales que justificarían el estridor y cuya causa etiológica podría ser la compresión del X par por la sospecha diagnóstica de Arnold Chiari II.

Se realiza RMN que confirma malformación de Arnold Chiari tipo II, por lo que se decide intervención quirúrgica de urgencia.

Se realiza apertura de la duramadre desde foramen magno hasta C2, con resección de amígdalas cerebelosas.

Tras extubación a las 18 horas de la intervención, persisten episodios de estridor de menor intensidad y duración. Escaso seguimiento visual y dudoso reflejo de amenaza, no respuesta a la luz. Ligera hipertonía de extremidades inferiores.

Tras estabilización hemodinámica **pasa a planta para cuidados intermedios**. Durante su estancia en planta a permanecido estable. Dada la estabilización de la situación neurológica, la buena evolución de las heridas quirúrgicas y la adaptación de los padres a la nueva situación se decide alta. Seguirá control estrecho multidisciplinar: Neurocirugía, Neuropediatría, Urología, Nefrología y Neumología.

**Informe RMN:** Hallazgos en relación a malformación de Chiari II. Fosa posterior muy pequeña, baja implantación de la tienda del cerebelo y compresión del mismo hacia el mesencéfalo y la unión bulbomedular. Se aprecia descenso cerebeloso a través del agujero magno, encontrándose las amígdalas cerebelosas estiradas y cuyo extremo distal alcanza la altura de la vértebra C5. Marcada compresión del cuarto ventrículo, el cual es imperceptible, y alargamiento de la unión bulbomedular y protuberancia.

Marcada hidrocefalia triventricular con válvula de derivación ventrículo-peritoneal.

Se objetiva el inicio de cavidad de siringomielia cervicodorsal que se extiende aproximadamente desde la vértebral C7.

#### **Cuarto ingreso. Revisión en quirófano de derivación ventrículo-peritoneal. 30/07.**

**Historia actual:** Ingresa en servicio de UCI pediátrica procedente de quirófano tras revisión de la derivación ante sospecha de desconexión del catéter ventricular. Se observa catéter ventricular desconectado del sistema DVP, se retira y se coloca nuevo catéter.

Se decide alta al día siguiente ante la estabilidad hemodinámica y buen estado general del paciente.

## DISCUSIÓN

El caso de este paciente recoge, con todas sus particularidades, la gran mayoría de la teoría expuesta en los apartados anteriores.

Lo primero que llama la atención es que, pese a ser un embarazo bien controlado y suplementado, el feto llega a término con un DTN no diagnosticado. A este respecto, se debe tener en cuenta que si bien la sensibilidad de los programas de screening prenatal roza el 100%, no lo alcanza, dejando la puerta abierta a un porcentaje mínimo de casos que seguirán sin diagnosticar hasta el momento del nacimiento. En cuanto a la profilaxis con ácido fólico, ya se comentó que existe un tanto por ciento de casos registrados en embarazos bien suplementados, que parecen estar mediados por otros mecanismos o ser resistentes a dicha profilaxis.

Dada la falta de diagnóstico, en el caso de nuestro paciente no pudo plantearse un tratamiento prenatal, por lo que el tratamiento en un primer momento consistió en el cierre quirúrgico de la lesión en las primeras horas de vida.

Un apartado importante dentro de este caso son las complicaciones asociadas al mielomeningocele. Nuestro paciente presenta una lesión a nivel lumbosacro, lo que condiciona de entrada una disfunción de esfínteres a la que se asocia, en este caso, una paresia intestinal. Se pone de manifiesto por primera vez en este punto, la importancia de un correcto entrenamiento de los padres de cara al manejo de la patología de su hijo. Además, se objetiva también desde el nacimiento una hipotonía de las extremidades inferiores, que condicionará el desarrollo de la marcha en un futuro, si bien a este nivel suele ser posible con ortesis cortas o incluso sin ellas.

A lo largo de la evolución de este paciente, podemos ver cómo van surgiendo las complicaciones propias de este tipo de patología, empezando por la sepsis de origen urológico consecuencia del sondaje intermitente. Como en un gran porcentaje de casos de mielomeningocele, nuestro paciente asocia una malformación de Arnold Chiari tipo II que va evolucionando hasta condicionar una hidrocefalia sintomática. Así, en un primer momento se objetiva una hidrocefalia con dilatación ventricular, para la que se decide como primer paso en el manejo controles seriados por ecografía. Sin embargo, ante la evolución de la misma y la aparición de clínica de hipertensión intracraneal, se decide implantación de válvula de derivación ventrículo-peritoneal que tiene que complementarse en un segundo tiempo con una cirugía de descompresión de la fosa posterior, por aparición de sintomatología compresiva y compromiso respiratorio. Estas cirugías no están, como ya se ha mencionado anteriormente, exentas de complicaciones. Nuestro paciente presentó al tiempo una desconexión del catéter ventricular, que le llevó a desarrollar de nuevo clínica de hipertensión intracraneal, que requirió nuevo ingreso y re-conexión quirúrgica.

Se puede aventurar también un cierto retraso en el desarrollo psicomotor, como la falta de sostén cefálico, si bien es más difícil de valorar debido a la corta edad del paciente.

En el caso de nuestro paciente, como en la gran mayoría de casos afectos de mielomeningocele, será necesario un estrecho seguimiento interdisciplinar durante toda la vida del individuo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. González González A. I., García Carballo M<sup>a</sup>. Ácido fólico y defectos del tubo neural en Atención Primaria. Medifam [revista en Internet]. 2003 Abr [citado 2015 Abr 29] ; 13(4): 69-74. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1131-57682003000400011&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682003000400011&lng=es).
2. García López Enrique, Rodríguez Dehli Cristina, Ariza Hevia Fernando, Rodríguez Fernández Adela, Fernández Toral Joaquín, Riaño Galán Isolina et al . Frecuencia de los defectos del tubo neural en Asturias: impacto del diagnóstico prenatal. Gac Sanit [revista en la Internet]. 2009 Dic [citado 2015 Abr 29] ; 23(6): 506-511. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112009000600004&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112009000600004&lng=es).
3. EUROCAT: European Surveillance of Congenital Anomalies [Internet]. [Actualizado año 2012; citado marzo 2015]. Prevalence tables neural tube defects 2008-2012. Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>
4. EUROCAT: European Surveillance of Congenital Anomalies [Internet]. [Actualizado Diciembre 2009; citado marzo 2015]. Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe . Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-NTD-3rdEd-2009.pdf>
5. EUROCAT: European Surveillance of Congenital Anomalies [Internet]. [Actualizado Diciembre 2013; citado marzo 2015]. Special Report: Primary Prevention of Congenital Anomalies in European Countries. Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Primary-Preventions-of-CA.pdf>
6. T. W. Sadler. Langman, Embriología Medica. 12<sup>a</sup> ed. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
7. Bruce M. Carlson. Embriología Humana y Biología del Desarrollo. 5<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
8. Sally A. Moody. Principles of Developmental Genetics. 2<sup>a</sup> ed. Washintong D.C.:Academic Press; 2014.
9. Mark S. Dias, M.D., & Michael Partintong, M.D. Embryology of myelomeningocele and anencephaly. Neurosurg Focus. 2004; 16 (2):Article 1.
10. Keith L. Moore, T.V.N. Persaud, Mark G. Torchia. Embriología clínica. 9<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
11. Nicholas D.E. Greene, Philip Stanier and Andrew J. Copp. Genetics of human neural tube defects. Human Molecular Genetics. 2009; 18 (2): 113–129.
12. Kazuaki Shimoji, Takaoki Kimura, Akihide Kondo, Yuichi Tange, Masakazu Miyajima, Hajime Arai. Genetic studies of myelomeningocele. Childs Nerv Syst. 2013; 29 (9): 1417–1425.
13. Kibar Z, Capra V, Gros P.Clin Genet. Toward understanding the genetic basis of neural tube defects. Clin Genet. 2007; 71 (4): 295–310.
14. Ki-Bum Sim, Ji Yeoun Lee, Ji Hoon Phi, Seung-Ki Kim, Kyu-Chang Wang. Experimental models of spinal open neural tube defect and Chiari type II malformation. Childs Nerv Syst. 2013; 29(9):1435-1449.
15. Copp AJ, Greene ND. Neural tube defects, disorders of neurulation and related embryonic processes. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2013; 2 (2):213-27.
16. Meethal SV, Hogan KJ, Mayanil CS, Iskandar BJ. Folate and epigenetic mechanisms in neural tube development and defects. Childs Nerv Syst. 2013; 29(9):1427-1433.
17. Copp AJ, Greene NDE. Genetics and development of neural tube defects. *The Journal of pathology*. 2010; 220 (2):217-230.
18. Stephanie L. Rufener, Mohannad Ibrahim, Charles A. Raybaud, and Hermant A. Parmar. Congenital Spine and Spinal Cord Malformations, Pictorial Review. American Journal of Roentgenology. 2010; 194: S26-S37
19. Thompson, Dominic N.P. Spinal dysraphic anomalies: Classification, presentation and management. Paediatrics and Child Health. 2010; 20 (9): 397-403.
20. S. Méndez Garrido, J. J. Sánchez Garduño, E. Merchante Garcia, M. Fajardo Cascos, P. Piñero González De La Peña, M. L. Anguita Quesada. Disrafismos espinales, algoritmos

- clincorradiológicos para su diagnóstico. En: Congreso de la SERAM 2012. Granada: SERAM; 2012. S-1180.
21. SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia [Internet]. [Actualizado julio 2010, citado abril 2015]. Protocolo para control prenatal del embarazo normal. Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?f=10&pidet\\_articulo=90020736&pidet\\_usuario=0&pcontactid=&pidet\\_revista=151&ty=9&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=151v54n06a90020736pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pidet_articulo=90020736&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=151&ty=9&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=151v54n06a90020736pdf001.pdf)
  22. Rose N, Mennuti M. Fetal neural tube defects: diagnosis, management, treatment. Global Library of Women's Medicine. 2008. [Actualizado en abril de 2009; citado en abril 2015]. Disponible en: [http://www.glowm.com/?p=glowm.cml/section\\_view&articleid=224](http://www.glowm.com/?p=glowm.cml/section_view&articleid=224)
  23. SOGC: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Clinical practice guideline. Prenatal screening, diagnosis, and pregnancy management of fetal neural tube defects. J Obstet Gynaecol Can. 2014; 36 (10):927-42.
  24. Chen, Chih-Ping. Prenatal Diagnosis, Fetal Surgery, Recurrence Risk and Differential Diagnosis of Neural Tube Defects. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2008; 47 (3): 283 – 290.
  25. Liat Ben-Sira, Catherine Garel, Gustavo Malingier, Shlomi Constantini. Prenatal diagnosis of spinal dysraphism. Child's Nervous System. 2013; 29 (9): 1541-1552.
  26. Rădulescu M, Ulmeanu EC, Nedelea M, Oncescu A. Prenatal ultrasound diagnosis of neural tube defects. Pictorial essay. Med Ultrason. 2012; 14 (2): 147-53.
  27. Williams, F. et al. Spinal neural tube defects on in utero MRI. Clinical Radiology. 2013; 68 (12): 715 – 722
  28. Vinck, Anja et al. Motor profile and cognitive functioning in children with spina bifida. European Journal of Paediatric Neurology. 2010; 14 (1): 86 – 92
  29. Miguel Ángel Arcas Patricio. Tratamiento fisioterápico en pediatría. Sevilla: MAD-Eduforma; 2006.
  30. Werhagen, L. et al. Medical complication in adults with spina bifida. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2013; 115 (8): 1226 – 1229
  31. Stevenson KL. Chiari Type II malformation: past, present, and future. Neurosurg Focus. 2004; 16 (2): E5.
  32. Vivek A. Mehta, Chetan Bettgowda, Anubhav Amin, Mahmood El-Gassim, George Jallo, Edward S. Ahn. Impact of tethered cord release on symptoms of Chiari II malformation in children born with a myelomeningocele. Child's Nervous System. 2011; 27 (6): 975-978.
  33. G. Tamburrini, P. Frassanito, K. Iakovaki, F. Pignotti, C. Rendeli, D. Murolo, C. Di Rocco. Myelomeningocele: the management of the associated hydrocephalus. Child's Nervous System. 2013; 29 (9): 1569-1579.
  34. 1 Elena Carreras, Anna Maroto, Silvia Arévalo, Carlota Rodó, César Galo García Fontecha, et al. Tratamiento prenatal del mielomeningocele. Diagn Prenat. 2012; 23 (4): 148-153.
  35. 2 MOMS Trial: Management of Myelomeningocele Study. [Internet]. [Actualizado 2012; citado 2015]. Disponible en: <http://www.cincinnatichildrens.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=71354>.
  36. 3 Martin Meuli, Ueli Moehrlen. Fetal surgery for myelomeningocele is effective: a critical look at the whys. Pediatr Surg Int. 2014; 30 (7): 689–697
  37. 4 Faria Tereza Cristina Carbonari de, Cavalheiro Sergio, Hisaba Wagner Jou, Moron Antonio Fernandes, Torloni Maria Regina, Oliveira Ana Lucia Batista de et al . Improvement of motor function and decreased need for postnatal shunting in children who had undergone intrauterine myelomeningocele repair. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2013; 71 (9A): 604-608.
  38. 5 Heuer GG, Adzick NS, Sutton LN. Fetal Diagn Ther. Fetal myelomeningocele closure: technical considerations. 2015; 37 (3):166-71.
  39. 6 Cohen AR, Couto J, Cummings JJ, Johnson A, Joseph G, Kaufman BA, et al. Position statement on fetal myelomeningocele repair. Am J Obstet Gynecol. 2014; 210 (2): 107-11.
  40. 7 Martina Messing-Jünger, Andreas Röhrig. Primary and secondary management of the Chiari II malformation in children with myelomeningocele. Childs Nerv Syst. 2013; 29 (9):

1553–1562.

41. 8 D. Santamaría, I. Onzain, J.A. Blázquez, J.A. Gómez-Moreta, F. Morales. Ventriculostomia endoscópica: influencia de factores predisponentes al fallo y evolución del tamaño ventricular. *Neurocirugia*. 2004;15 (3): 248-56.
42. 9 Tamburrini G, Frassanito P, Iakovaki K, Pignotti F, Rendeli C, Murolo D, Di Rocco C. Myelomeningocele: the management of the associated hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*. 2013; 29 (9): 1569-1579.
43. 10 Phillips BC, Gelsomino M, Pownall AL, Ocal E, Spencer HJ, O'Brien MS, Albert GW. Predictors of the need for cerebrospinal fluid diversion in patients with myelomeningocele. *J Neurosurg Pediatr*. 2014; 14 (2): 167-172.
44. 11 Metcalfe P, Gray D, Kiddoo D. Management of the urinary tract in spina bifida cases varies with lesion level and shunt presence. *J Urol*. 2011; 185 (6): 2547-2551.
45. 12 Leal da Cruz M, Liguori R, Garrone G, Leslie B, Ottoni SL, Carnevalheiro S, Moron AF, Ortiz V, Macedo A Jr. Categorization of bladder dynamics and treatment after fetal myelomeningocele repair: first 50 cases prospectively assessed. *J Urol*. 2015;193 (5): 1808-1812.