

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Seminario N°22

# Defectos del tubo neural

**Dra. Isabel Pineda Bustos**

Dr. Daniel Martín Navarrete, Dr. Juan Guillermo  
Rodríguez Aris, Dra. Susana Aguilera Peña, Dr.  
Sergio de la Fuente Gallegos

**Enero 2021**

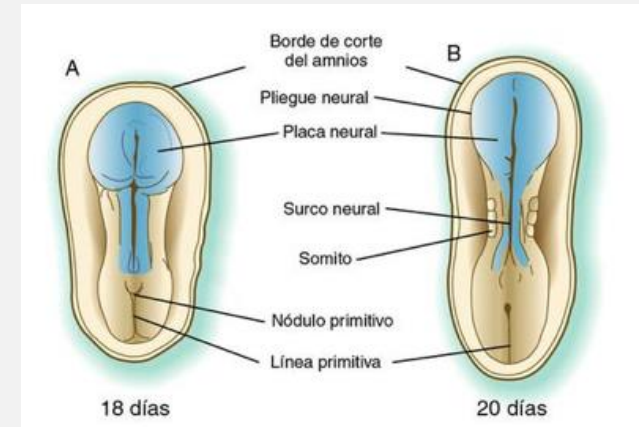
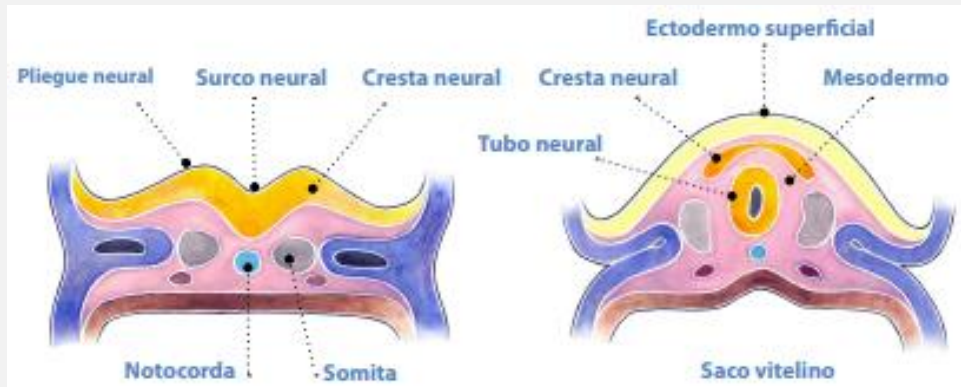
# Introducción



## Defectos del tubo neural

- Son anomalías estructurales congénitas del SNC y la columna.
- Los DTN son el segundo tipo de malformación mayor más frecuente después de las malformaciones cardiacas.
- Pueden ocurrir de forma aislada o en combinación con otras malformaciones
- Su prevalencia varía según región geográfica, raza y factores ambientales.
- El pronóstico y las discapacidades dependen del nivel y la extensión de la lesión

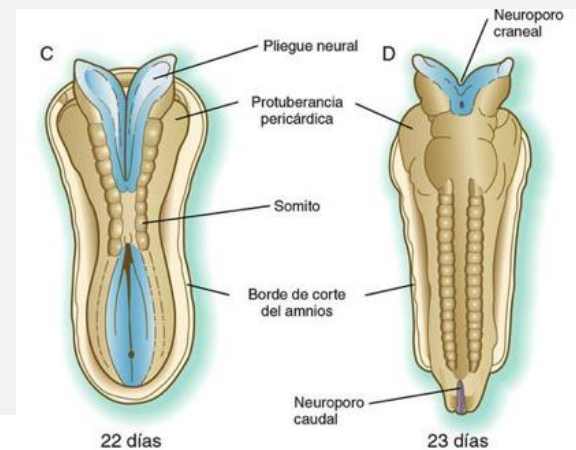
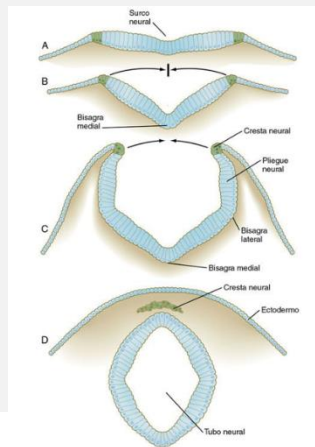
# Embriología



- El SNC se desarrolla a partir de ectodermo embrionario engrosado → Placa Neural
- La placa neural se pliega a lo largo de su eje central para formar un surco neural revestido a cada lado por un pliegue neural
- Los dos pliegues neurales se fusionan para convertirse en el tubo neural

# Embriología

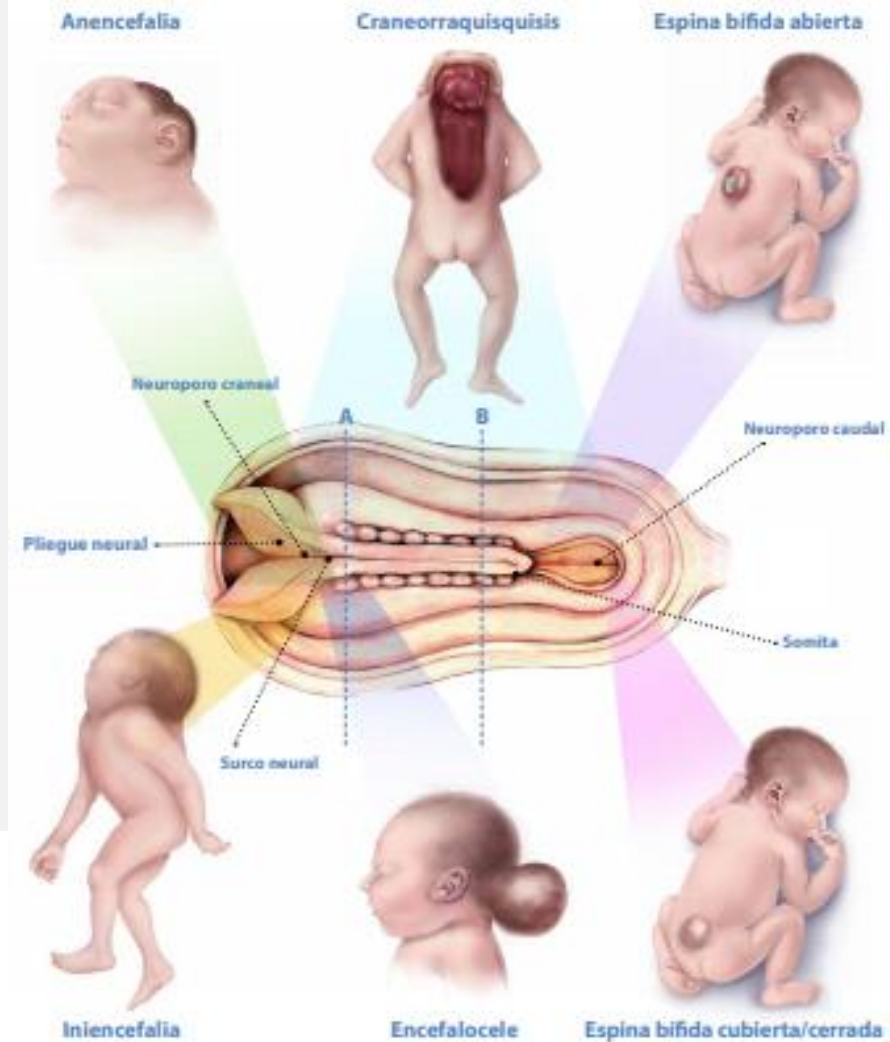
- La fusión de los pliegues neurales comienza en la mitad del embrión y avanza craneal y caudalmente.
- Durante la cuarta semana de vida embrionaria, el tubo neural está comunicado a la cavidad amniótica por un neuroporo anterior y otro posterior. Ambos neuroporos se cierran entre los días 25 y 28
- Mesodermo paraaxial → somitos → esclerotomo → vértebras



# Fisiopatología



- Los diferentes tipos de DTN reflejan el sitio de la neurulación interrumpida



1. Avagliano, L., Massa, V., George, T. M.. (2018). Overview on neural tube defects: From development to physical characteristics. Birth Defects Research
2. OMS/CDC/ICBDSR. Vigilancia de anomalías congénitas. Atlas de algunos defectos congénitos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015

# Epidemiología



- Prevalencia en EE.UU
  - 5,3 x 10.000 RNV
- Prevalencia en Chile
  - 9,6 x 10.000 RNV
- Disminución de prevalencia de DTN en Chile luego de fortificación de harinas con ácido fólico: 44%

1. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, et al. Describing the prevalence of neural tube defects worldwide: a systematic literature review. *PLoS One* 2016;11:e0151586
2. Nazer J, Cifuentes L. Resultados del Programa de Prevención de Defectos de Tubo Neural en Chile mediante la fortificación de la harina con ácido fólico: Período 2001–2010. *Revista Médica de Chile*. 2013; 141: 751–757.

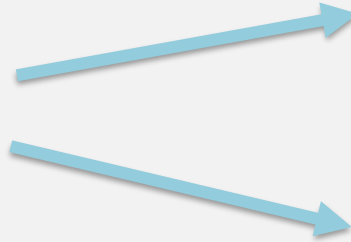


# Factores de riesgo

- Los DTN aislados o no sindromáticos generalmente son multifactoriales.
- Factores de riesgo
  - Antecedente de hijo previo afectado
  - Deficiencia de folato
  - Uso de ácido valproico, carbamazepina
  - Diabetes mellitus
  - Obesidad
  - Hipertermia materna
  - Asociación con: Trisomía 13, 18 y triploidía, síndromes genéticos
- 90-95% de los DTN ocurren en población sin factores de riesgo

# Clasificación

- Exposición



Abiertos

Cerrados

- Ubicación:





# Anencefalia

- Ausencia total o parcial del encéfalo y ausencia total o parcial de la bóveda craneal y la piel que la recubre
- Secundario al defecto en el cierre craneal del tubo neural.





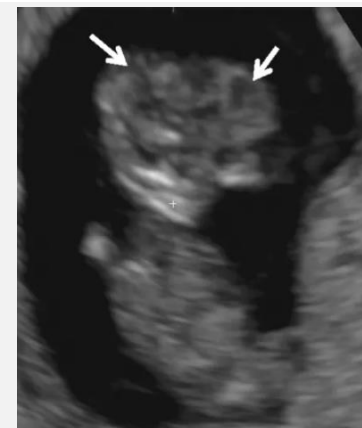
# Anencefalia

- Incidencia 0,3 x 1000 RN
- **Acrania:** ausencia de formación de bóveda craneana sobre el nivel de las órbitas
- Permite exposición de tejido cerebral a líquido amniótico: **Exencefalia**
- Posterior destrucción de tejido cerebral: **Anencefalia**

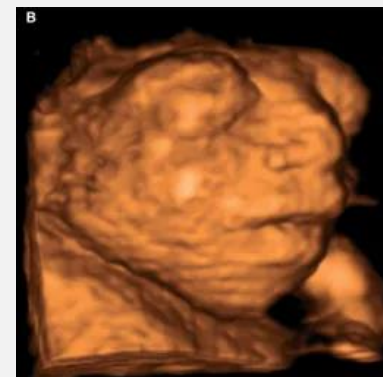
# Diagnóstico ecográfico



- 1er Trimestre
  - LCN reducido
  - Signo “Mickey mouse” en vista coronal



- 2do Trimestre
  - Ausencia de tejido cerebral sobre las órbitas
  - Signo “Frog’s Face”



1. Bianchi, D. W. (2010). Fetology: Diagnosis and management of the fetal patient (2nd ed.)

2. Paladini D, Volpe P. Ultrasound of congenital fetal anomalies. 2nd edition, 2014

3. Buyukkurt, S., Malinger G., Ximenes R., Chaoui R., Pilu G: Anencephaly. Visual Encyclopedia of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. [www.isuog.org](http://www.isuog.org), (December 2012)

# Anencefalia



- Anomalías asociadas:
  - En 25 a 50% de los casos, hay otras anomalías presentes: espina bífida, labio leporino /paladar hendido, onfalocele, cardiopatía y anomalías de las extremidades.
- Gran porcentaje se asocia a polihidroamnios
- Es una condición letal después del parto
- Riesgo de recurrencia: 2-5%

1. Bianchi, D. W. (2010). Fetology: Diagnosis and management of the fetal patient (2nd ed.)

2. Paladini D, Volpe P. Ultrasound of congenital fetal anomalies. 2nd edition, 2014

# Encefalocele



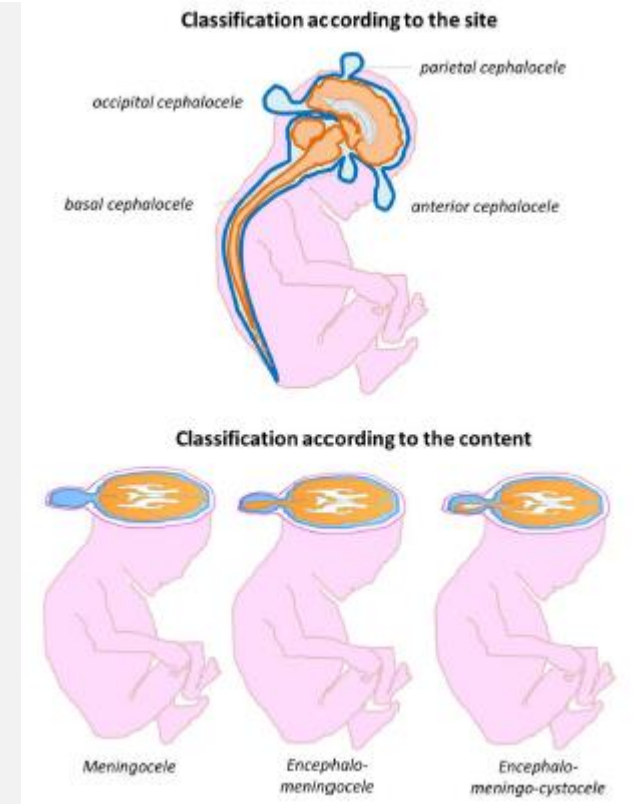
- Protrusión del contenido intracraneal a través de un defecto óseo del cráneo
- Se desconoce la causa del encefalocele
  - se cree que los encefaloceles occipitales se deben a la falla en el cierre del neuróporo anterior con alteración en la formación del cráneo
- Incidencia 1 x 10.000 RN



1. Paladini D, Volpe P. Ultrasound of congenital fetal anomalies. 2nd edition, 2014
2. Avagliano, L., Massa, V., George, T. M. (2018). Overview on neural tube defects: From development to physical characteristics. Birth Defects Research.
3. OMS/CDC/ICBDSR. Vigilancia de anomalías congénitas. Atlas de algunos defectos congénitos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015

# Clasificación

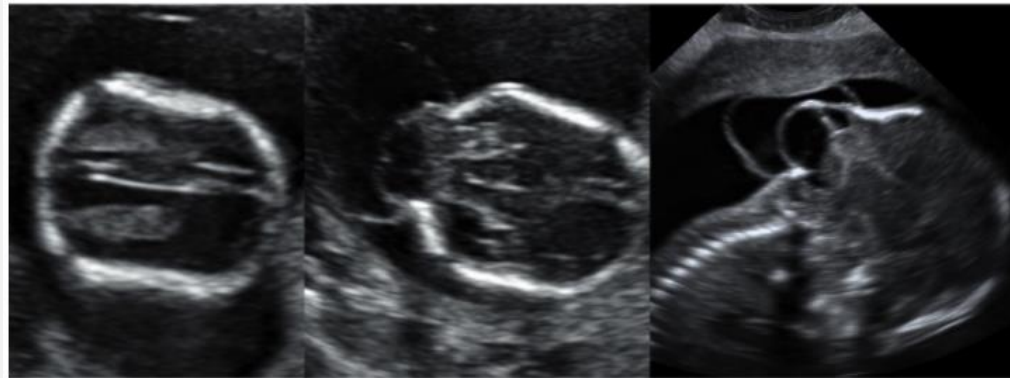
- Ubicación
  - En poblaciones caucásicas es más frecuente el occipital, mientras que las poblaciones del sudeste asiático son más comúnmente frontales
- Contenido
  - Meningocele: sólo meninges
  - Encefalocele: tejido cerebral y meninges
  - Encefalomeningocistocele: tejido cerebral, meninges, ventrículos laterales



1. Avagliano, L., Massa, V., George, T. M. (2018). Overview on neural tube defects: From development to physical characteristics. Birth Defects Research
2. Bianchi, D. W. (2010). Fetology: Diagnosis and management of the fetal patient (2nd ed.)

# Diagnóstico

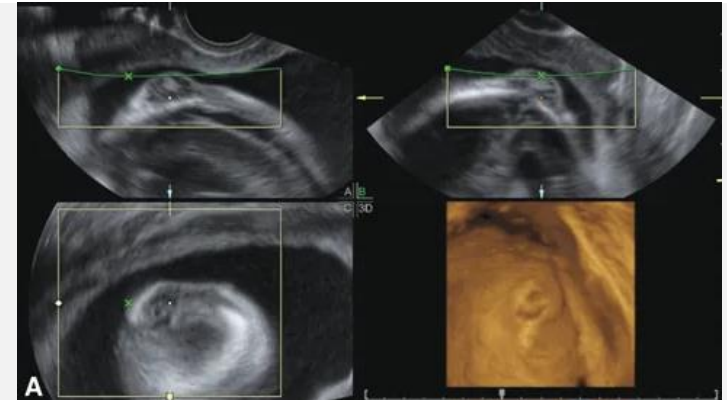
- Se debe sospechar cuando se observa una masa paracraneal en la ecografía
- Reconocer formación quística o compleja de tamaño variable que sobresale por un defecto del cráneo



1. Buyukkurt, S., Malinger G., Ximenes R., Chaoui R., Pilu G: Anencephaly. Visual Encyclopedia of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. [www.isuog.org](http://www.isuog.org), (December 2012)
2. Paladini D, Volpe P. Ultrasound of congenital fetal anomalies. 2nd edition, 2014

# Diagnóstico

- Ecografía 3D y abordaje multiplanar : Aumenta el potencial de caracterización prenatal de los defectos.
- RM: Útil para reconocer el contenido del defecto y evaluar el resto de la anatomía del SNC





# Asociaciones y otras malformaciones



- Defectos cromosómicos: en un 10%, principalmente trisomías 13 y 18
- Asociación con otras malformaciones cerebrales y craneales: ventriculomegalia (60-80% de los encefaloceles occipitales y 15% de los frontales), microcefalia y espina bífida.
- Sd genéticos: Los síndromes genéticos más comunes son Meckel-Gruber, Walker-Warburg, Displasia frontonasal y síndrome de bandas amnióticas
- Malformación de Chiari III: encefalocele occipital asociado a desplazamiento caudal de la parte inferior del tronco encefálico hacia el canal espinal y la herniación de cerebelo hacia el encefalocele.

# Consideraciones



- Búsqueda exhaustiva de posibles anomalías estructurales asociadas.
- Estudio genético, especialmente si existen otras anomalías.
- Se recomienda el parto por cesárea para evitar traumatismos e infecciones del tejido cerebral expuesto.



1. Paladini D, Volpe P. Ultrasound of congenital fetal anomalies. 2nd edition, 2014
2. Bianchi, D. W. (2010). Fetology: Diagnosis and management of the fetal patient (2nd ed.)



# Pronóstico

- Depende del tamaño, contenido y localización del encefalocele.
- La mortalidad asociada a un encefalocele posterior es mayor al 50%. Para el meningocele posterior o el encefalocele anterior es del 20%.
- Discapacidad neurológica en más del 50% de los sobrevivientes.

# Recurrencia



- Aislado: 3-5%.
- Asociado a trisomías: 1%.
- Asociado a condiciones autosómico-recesivas: 25%

# Cranioraquisquisis



- Defecto que afecta tanto a la porción craneal como a la espinal del tubo neural.
- El defecto del cráneo y del arco vertebral provoca anencefalia y espina bífida abierta.
- Es la expresión más grave de un DTN abierto.
- Es raro, prevalencia desconocida.



1. Avagliano, L., Massa, V., George, T. M., Qureshy, S., Bulfamante, G. P., & Finnell, R. H. (2018). Overview on neural tube defects: From development to physical characteristics. Birth Defects Research
2. OMS/CDC/ICBDSR. Vigilancia de anomalías congénitas. Atlas de algunos defectos congénitos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015

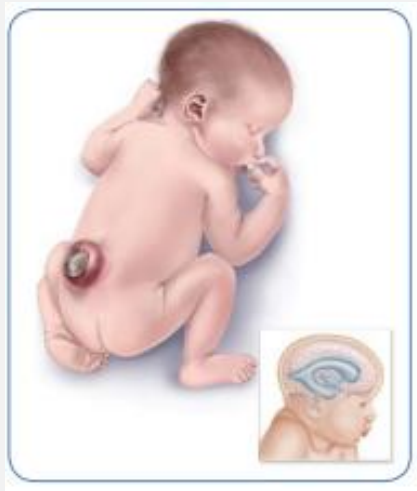
# Iniencefalia

- Forma poco frecuente de defecto del tubo neural
- Se caracteriza por la presencia de defectos óseos occipitales en el foramen magnum, retroflexión de la cabeza.
- Ausencia de cuello, acortamiento espinal, lordosis de las vértebras cervicotorácicas.
- Incidencia 0,1 a 1 x 100.000 RN
- 80% asociada a otras malformaciones



# Espina bífida

- Protrusión del tejido neural desde un defecto vertebral y cubierto o no por piel normal.
- Incidencia 1 x 1.000 RN



# Clasificación

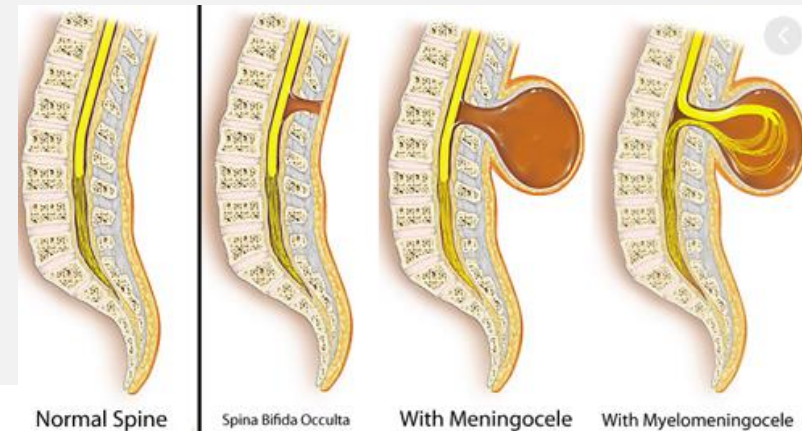


- Abierto

- Mielomeningocele: meninges + médula
- Meningocele: meninges
- Mielosquisis: sin cobertura de meninges

1. Lumbosacra 65%
2. Sacro 24%
3. Toracolumbar 10%
4. Cervical 1%

- Cerrado





# Espina Bífida Abierta



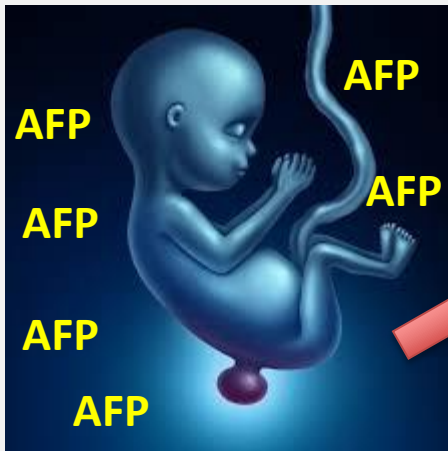
- Pérdida de LCR a cavidad amniótica
- Desplazamiento de medula espinal hacia caudal
- Obliteración de CM
- Malformación Arnold Chiari II: desplazamiento de vermis y amígdalas cerebelosas, medula espinal por el foramen magno
- Obstrucción el flujo del LCR por fosa posterior → Hidrocefalia

# Diagnóstico prenatal

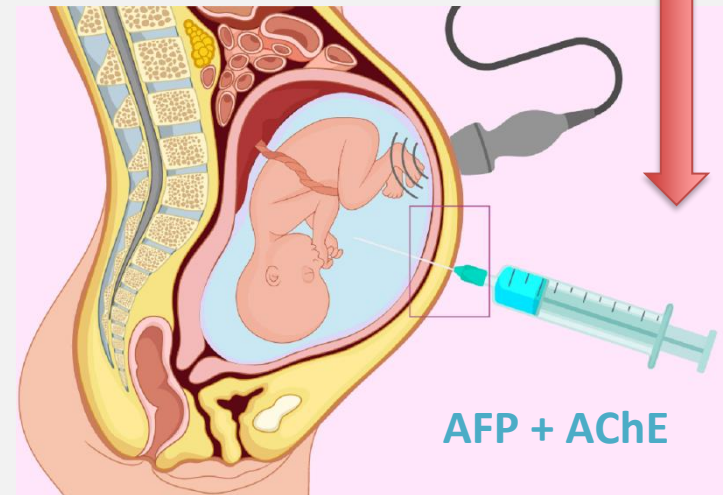


- **Biomarcadores**
  - $\alpha$ FP
- **Ecográfico**
  - Primer trimestre: tasa de detección 45-75% marcadores anatomía cerebral, 60% visualización columna
  - Segundo trimestre: tasa de detección 95% marcadores anatomía cerebral

# Diagnóstico antenatal - $\alpha$ FP



Screening 16-18 semanas  $>2.5$   
MoM sangre materna



**AFP:** globulina síntesis en SV, hígado, riñón fetal.  
**Concentración** en LA aumentada en DTN

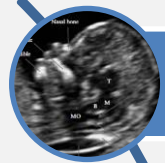
**Tasa de detección** EB abierta usando AFP en LA  $>2.0$  MoM es 65-80%, FP 1-3%

# Diagnóstico 1er Trimestre



- Tasa de detección 40-60% usando signos intracraneales o visualización directa de defecto en columna
- En ultimo tiempo se han estudiado múltiples marcadores con resultados prometedores
- Importancia: consejería, derivación a centros con capacidad de resolución

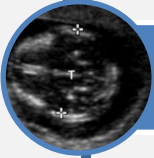
# Diagnóstico 1er Trimestre



Translucencia intracraneal



Ángulo fronto maxilar



DBP



BS, BSOB, BS/BSOB



*Crash sign*



PC/DFO

# Translucencia intracraneana



- IV ventrículo se presenta como TI paralela a la TN, delineado por dos borde ecogénicos: la parte posterior de la médula espinal y el borde anterior de los Plexos coroídeos del IV ventrículo
- En fetos normales: diámetro AP del IV ventrículo (TI) aumenta conforme aumenta LCN
- Se considera (+) cuando TI no visible o bajo valor de corte (<p.1 o <p.5)

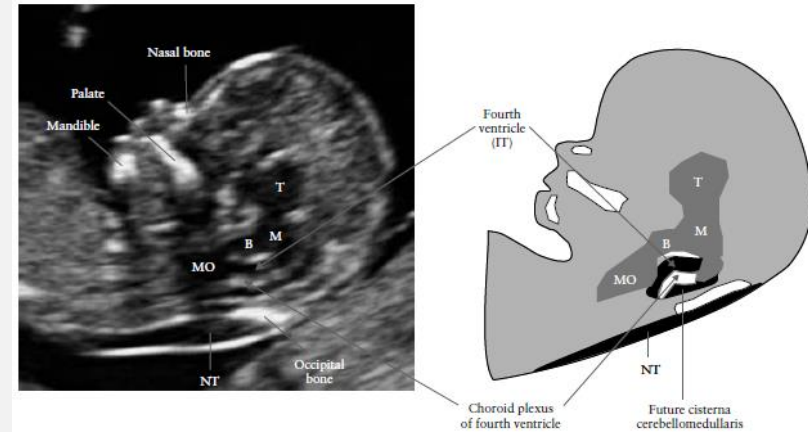


Figure 1 Ultrasound image in the mid-sagittal plane of the fetal face showing the nasal bone, palate, mandible, nuchal translucency (NT), thalamus (T), midbrain (M), brain stem (B) and medulla oblongata (MO). The fourth ventricle presents as an intracranial translucency (IT) between the brain stem and the choroid plexus.

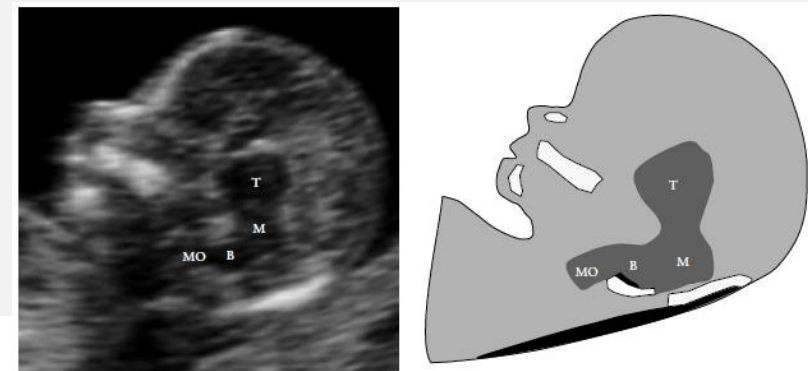


Figure 3 Ultrasound image in the mid-sagittal plane of the fetal face in a case of open spina bifida demonstrating compression of the fourth ventricle with no visible translucency. B, brain stem; M, midbrain; MO, medulla oblongata; T, thalamus.

1. Chaoui, R., Benoit, B., Mitkowska-Wozniak, H., Heling, K. S., & Nicolaidis, K. H. (2009). Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 34(3), 249–252.

# Ángulo frontomaxilar



- Fetos con espina bífida tiene disminución del ángulo frontomaxilar, consecuencia del desplazamiento caudal por malformación de Arnold Chiari debido al desarrollo anormal de huesos frontales



# DBP



- Fetos con Espina Bífida abierta tiene menor DBP
- El DBP disminuido de tamaño se atribuye a la disminución de LCR, que causa una menor presión de la cabeza en crecimiento



# Relación PC-DFO



- Medición de DFO, longitud plexos coroideo en corte axial
  - DFO: externo-externo
  - Plexos coroideos: diámetro mayor AP
- Mayor valor de relación entre PC- DFO
  - Valor de corte 0.662
- Estudio retrospectivo, requiere validación prospectiva

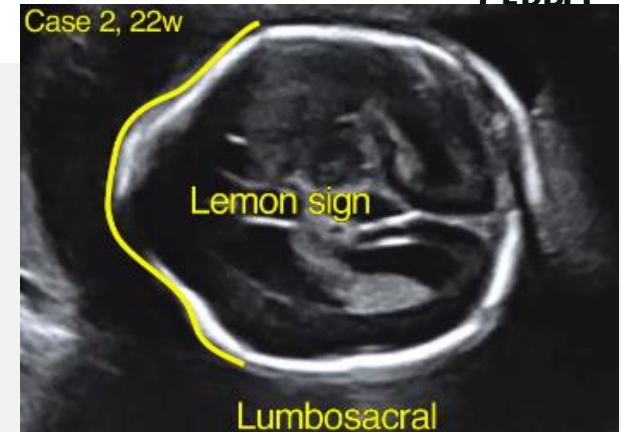


1. Kalafat, e., Ting, l., Thilaganathan, b., Papageorgiou, a. T., & Khalil, a. (2020). Diagnostic accuracy of fetal choroid plexus length to head biometry ratio at 11-13 weeks for open spina bifida. American Journal of Obstetrics and Gynecology.

# Diagnóstico 2do Trimestre



- **Signos indirectos:**
  - Signo de banana: TD 97.1%
  - Signo del limón: TD 88.6%
- **Otros:**
  - Ventriculomegalia 70%, leve a moderada. Al III trimestre 80-90% moderada-severa.



US screening for spina bífida: cranial and cerebelar signs in a high risk population, Campbell J, Gilbert W, Nicolaidis Obstet Gynecol 1987.

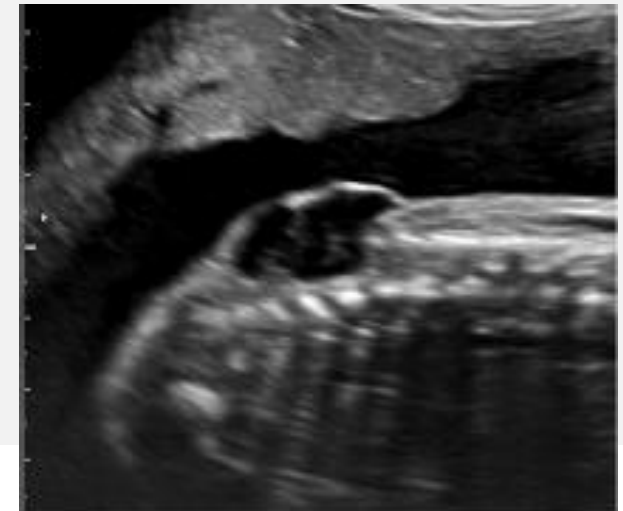
Ultrasound of congenital fetal anomalies. Paladini D, Volpe P. Spina Bifida, p.57.

First trimestre detection of fetal open spina bífida using BS/BSOB ratio. Sirico et al. Arch of Gynecology and Obstetrics. 2019.

# Diagnóstico 2do Trimestre



- **Signos directos confirmatorios:**  
visualización del defecto espinal
  - Interrupción contorno cutáneo, vértebra en U, procesos laterales separados
  - Determinar: Localización, tipo, extensión
- Búsqueda de otras malformaciones



US screening for spina bífida: cranial and cerebellar signs in a high risk population, Campbell J, Gilbert W, Nicolaides Obstet Gynecol 1987.

Ultrasound of congenital fetal anomalies. Paladini D, Volpe P. Spina Bifida, p.57.

Prenatal diagnosis of spina bífida: from intracranial translucency to intrauterine surgery. Sepulveda W, et al. Childs Nerv Syst. Apr 2017

# Pronóstico



- La tasa de mortalidad a 5 años es del 35%, muriendo el 20% en los primeros 12 meses de vida.
- Los niños que sobreviven pueden tener parálisis en miembros inferiores e incontinencia; a pesar de que la hidrocefalia asociada requiera cirugía, la inteligencia suele ser normal.

# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 17, 2011

VOL. 364 NO. 11

## A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele

- Aleatorización cirugía 18-25 semanas vs cirugía post natal
  - Outcome 1°:
    - Menos Muerte – Necesidad de shunt VP hasta los 12 meses
    - Mayores puntajes en evaluaciones cognitivas y motoras a los 30 meses de vida
  - Complicaciones: mayor riesgo de parto prematuro, complicaciones respiratorias, DPPNI, dehiscencia histerorrafia, entre otros.
  - Estudio se detuvo dado eficacia de cirugía prenatal en el reclutamiento de 183 pacientes. (Planificación inicial 200 pacientes)

# Prevención de DTN

- Suplementación con ácido fólico periconcepcional disminuye incidencia de DTN 50%
- 0.4 mg 3 meses antes y 12 semanas post concepcional. Si FR 4 mg diarios
- Fortificación harina Chile año 2000 : 0.22 mg cada 100 gr harina

**Tabla 2.** Comparación entre las tasas de Defectos del Tubo Neural del período 1969-1999 y las del período 2001-2010 en hospitales chilenos miembros del ECLAMC. Tasa por 10.000 nacimientos

	1969-1999	Tasa	2001-2010	Tasa	Disminución	$\chi^2$
Total nacimientos	434.624		291.996			
Total DTN	740	17,02	280	9,58	43,71	68,91*
Anencefalia	311	7,15	107	3,66	48,81	37,03*
Espina bifida	374	8,60	131	4,48	47,91	42,46*
Cefalocele	91	2,09	49	1,67	20,10	1,57 n.s.

\*p < 0,0000001. n.s. No significativo.



# Conclusiones



- Los DTN son el segundo tipo de malformación mayor
- Gran porcentaje se puede diagnosticar de forma prenatal
- Importancia de diagnóstico precoz: consejería y derivación
- El pronóstico y las discapacidades dependen del tipo y la extensión de la lesión
- Estrategias de prevención efectivas → Ácido fólico

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Seminario N°22

## Defectos del tubo neural

**Dra. Isabel Pineda Bustos**

Dr. Daniel Martín Navarrete, Dr. Juan Guillermo Rodríguez Aris, Dra. Susana Aguilera Peña, Dr. Sergio de la Fuente Gallegos

**Enero 2021**