

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Revisión: Opciones de cirugía fetal para el Mielomeningocele

Dr. Pablo Enríquez Jiménez  
Becado de Obstetricia y Ginecología  
Universidad de Chile  
Febrero 2019

# Hoja de ruta



- Introducción a los defectos del tubo neural (DTN)
- Espina bífida, clasificación y fisiopatología
- Oportunidad terapéutica prenatal
- Primeros reportes
- Cirugía abierta – MOMS
- Cirugía endoscópica
- Reportes nacionales
- Caso clínico
- Conclusiones

# Defectos del tubo neural



- Segunda causa de malformación congénita
- Prevalencia clásica 1/1000 RN
  - Fortificación con ácido fólico → reduce a 0.2/1000
- Riesgo de recurrencia: 2.5 a 4.5%
  - Ácido fólico lo reduce en un 66%
- Embriología:
  - Plegamiento lateral y fusión de la placa neural de ventral a caudal y luego cierre del tubo neural.
  - Neuroporo caudal se cierra al término 5ta semana

Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia* 2003; 44 Suppl 3:4.

MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study.

*Lancet* 1991;338:131–137



# Etiología

- La mayoría de las veces aislada y multifactorial
  - Síndromes genéticos: Meckel-Gruber, Roberts
  - Trisomias 13 y 18, triploidias
  - Asociada a extrofia cloacal, teratoma sacrococcígeo o bandas amnióticas
- 
- Recurrencia si padres afectados:
    - 1 progenitor →4.5%
    - 2 progenitores →30%
    - 2 progenitores y un hermano →38%
  - 90 % de los DTN no tienen FR
  - Ecografía: Sensibilidad de hasta 97% en detección

# DTN



## Defectos neuroporo craneal

Acrania/anencefalia

Encefalocele

Inencefalia

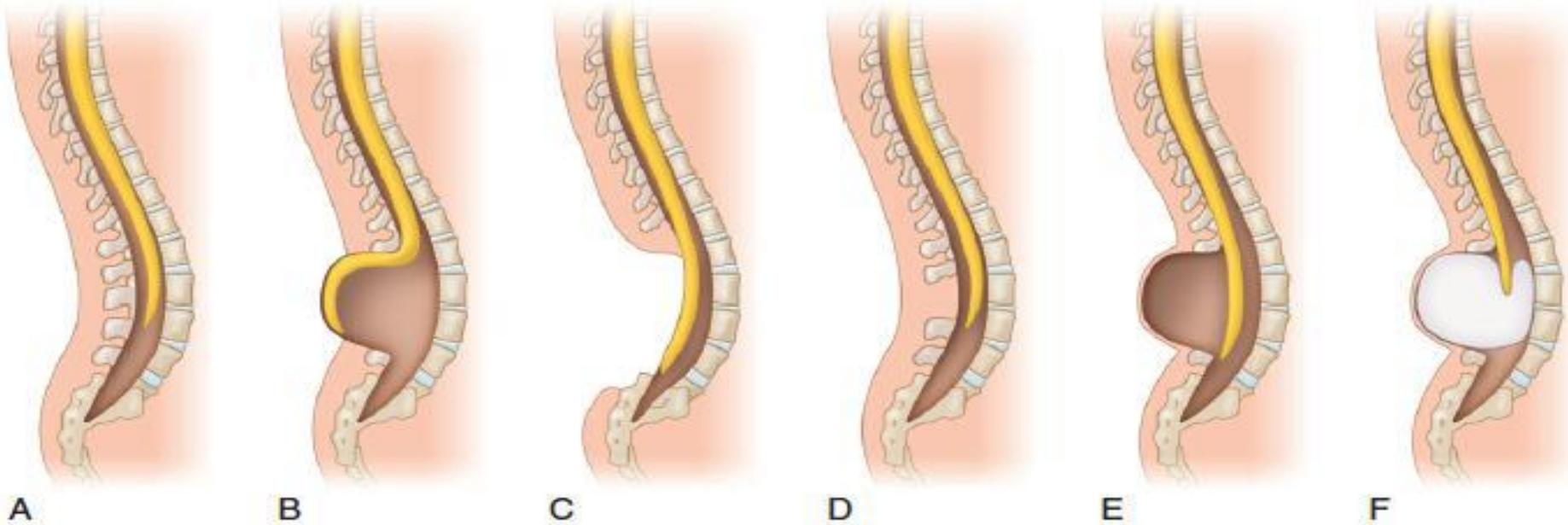
## Defectos neuroporo caudal

Disrrafias espinales cerradas

Disrrafias espinales abiertas



# Espina bífida



Abierto

Cerrado

# Fisiopatología



- Falla en cierre de neuroporo caudal
- Impide acumulación de LCR en vesícula romboencefálica, ausencia de dilatación fisiológica
- Fosa posterior pequeña
- Hernia de cerebelo y tronco encefálico en crecimiento
- Tardíamente ventriculomegalia(22-26 sem)

## Daño del tejido neural:

- Toxicidad directa del líquido amniótico
  - Hipotónico y alcalino
  - Daño aumenta desde inicio del 2do trimestre
- Daño mecánico directo
  - Signos de trauma y degeneración progresiva

# Consecuencias



- RN con mielomeningocele tienen tasa de muerte del 10%
- Sobrevivientes a largo plazo tienen discapacidades motoras severas, disfunción rectal y vesical.
- El daño neural es evidente e irreversible al nacimiento independiente de la cirugía postnatal precoz
- La discapacidad de las EEII es correlativo al nivel de injuria.
- Prácticamente todos desarrollan malformación de Arnold-Chiari II
  - Hidrocefalia y necesidad de válvula derivativa
    - Complicaciones infecciosas
    - Daño cognitivo

# Oportunidad terapéutica



- El daño es progresivo → necesidad de intervención
- Detección es entre 15-20 semanas
- Tolerabilidad inmunológica fetal en inicios del 2do trimestre
- Queratinización piel fetal → 22 semanas
- Desarrollo experimental inicial en modelos animales y luego humanos. (Bruner, Kohl)

# Inicios experimentales



Neurosurgery, 1993 Jun;32(6):1005-10.

## **Intrauterine repair of experimental surgically created dysraphism.**

Heffez DS<sup>1</sup>, Aryanpur J, Rotellini NA, Hutchins GM, Freeman JM.

### ⊕ Author information

#### **Abstract**

The paralysis seen in children with myelomeningocele has been attributed to congenital myelodysplasia. Clinical and pathological data, however, suggest that the paralysis may be due in part to a spinal cord injury caused by exposure of the neural tube to the intrauterine environment. This possibility has been supported by experimental data obtained using a fetal rat model of surgically created dysraphism. In this paper, we report the results of intrauterine treatment of experimental dysraphism in the fetal rat and the fetal pig. These studies confirm our earlier findings and suggest that both physical trauma and toxic injury may contribute to the spinal cord injury.

Surg Endosc. 1997 Aug;11(8):819-24.

## **Percutaneous fetal access and uterine closure for fetoscopic surgery. Lessons learned from 16 consecutive procedures in pregnant sheep.**

Kohl T<sup>1</sup>, Szabo Z, Suda K, Quinn TM, Petrossian E, Harrison MR, Hanley FL.

### ⊕ Author information

#### **Abstract**

**BACKGROUND:** Maternal morbidity and preterm labor from fetal surgery might be minimized by a percutaneous technique for fetal access and uterine closure.

# Primeros reportes



RESEARCH LETTERS

## Research letters

### Successful fetal surgery for spina bifida

*N Scott Adzick, Leslie N Sutton, Timothy M Crombleholme, Alan W Flake*

- Lancet. 1998. Un caso, 23 sem EG, defecto abierto desde T11 a S1, con malformación Arnold Chiari II, hidrocefalia leve
- Cirugía abierta, cierre primario con afrontamiento de piel.
- Alta a los 5 días. PP a las 30 semanas. Se realiza cesárea
- Función motora normal de pierna izquierda excepto flexor plantar ausente (L5)
- Pie equinovaro derecho pero con flexión de cadera y rodilla normal
- RNM postparto → Sin malf Arnold Chiari ni hidrocefalia. Desarrollo psicomotor normal a los 6 meses
- **Conclusión:** La reparación temprana preserva función neurológica (neuroplasticidad). Evita complicaciones del Arnold Chiari

# Primeros reportes



## Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele in utero

Joseph P. Bruner, MD,<sup>a</sup> William O. Richards, MD,<sup>b</sup> Noel B. Tulipan, MD,<sup>c</sup> and Timothy L. Arney, MD<sup>d</sup>  
*Nashville, Tennessee*

**OBJECTIVE:** Our goal was to evaluate the safety and efficacy of minimally invasive surgery for the coverage of myelomeningocele in utero.

- Am J Obstet Gynecol, 1999. 4 casos mielomeningocele.
- Laparotomía y luego colocación de trócares endoscópicos.
- Remoción de LA y reemplazo por CO2.
- Cobertura de defecto con injerto de piel materno y parche de Surgicel.



# Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele in utero

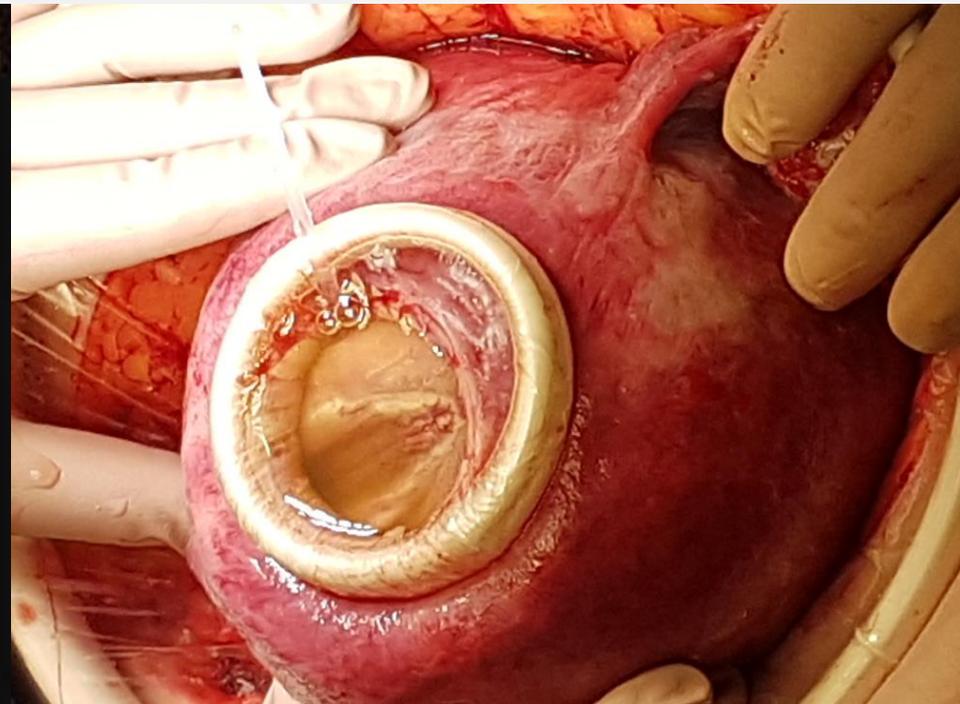
Joseph P. Bruner, MD,<sup>a</sup> William O. Richards, MD,<sup>b</sup> Noel B. Tulipan, MD,<sup>c</sup> and Timothy L. Arney, MD<sup>d</sup>

Nashville, Tennessee

Case	Description of lesion	Estimated gestational age		Outcome
		At graft placement	At delivery	
1	Open myelomeningocele (L4-S3); mild ventriculomegaly; Arnold-Chiari II malformation; no evidence of talipes	22 wk 3 d	35 wk 1 d	Neonatal closure of myelomeningocele; neonatal ventriculoperitoneal shunt placement; probable mild somatosensory deficit at age 30 mo
2	Open myelomeningocele (L3-S2); mild ventriculomegaly; Arnold-Chiari II malformation; bilateral talipes	23 wk 6 d	24 wk 5 d	Amnionitis; unable to resuscitate newborn in delivery room
3	Open myelomeningocele (T12-S5); mild ventriculomegaly; Arnold-Chiari II malformation; no evidence of talipes	22 wk 4 d	28 wk 1 d	Disruption of membranes; neonatal closure of myelomeningocele; neonatal ventriculoperitoneal shunt placement; probable mild somatosensory deficit at age 6 mo
4	Open myelomeningocele (T12-S3); hemivertebra L-3; mild ventriculomegaly; Arnold-Chiari II malformation; bilateral talipes	24 wk 3 d	24 wk 3 d	Abruptio placentae; intrauterine fetal death

**Conclusión:** La cirugía fetal mínimamente invasiva pudiese ser una aproximación terapéutica para éstas malformaciones no letales pero que resultan en un deterioro funcional progresivo

# Dos aproximaciones



# Cirugía abierta



- Vía de abordaje más estudiada
- Inició abordando grandes defectos con mal pronóstico.
- Resultados desde 1997 al 2003 reunieron más de 200 casos
- Se diseñó el único estudio que aporta evidencia tipo I con respecto al tema.



# MOMS trial

- NEJM, 2011. Randomizado controlado.
- Cirugía prenatal antes de las 26 semanas vs cirugía postnatal para espina bífida abierta.
- 158 pacientes → 78 a cirugía prenatal
- Se detuvo prematuramente por superioridad de cx prenatal
- **Conclusiones:** Cx prenatal reduce necesidad de válvula derivativa y mejora resultados motores a 30 meses pero se asocia a riesgos maternos y fetales

Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. N Engl J Med 2011; 364:993.

# MOMS trial



## Inclusión

Embarazo único

Mielomeningocele de T1 a S1

Evidencia de herniación fosa posterior

EG 19 a 26 semanas

Cariotipo normal

Mayor de 18 años

## Exclusión

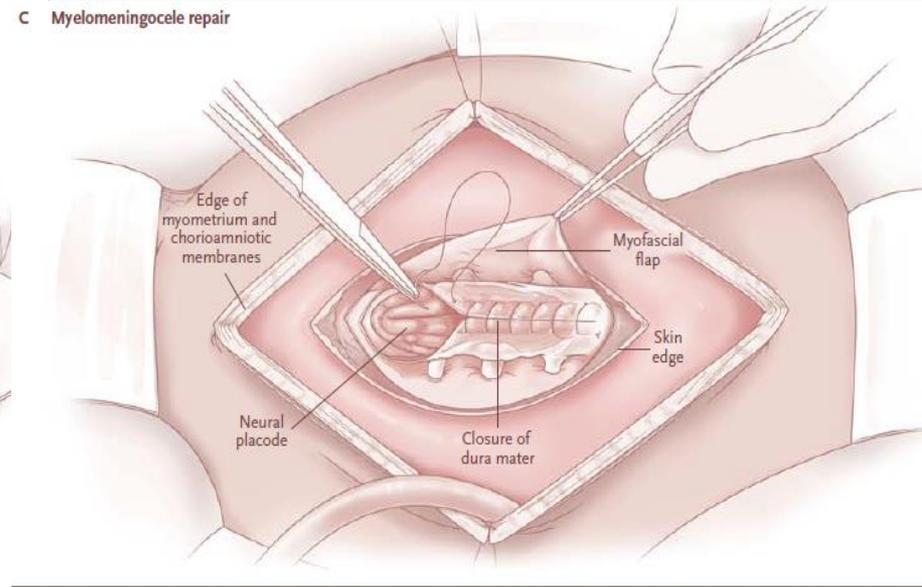
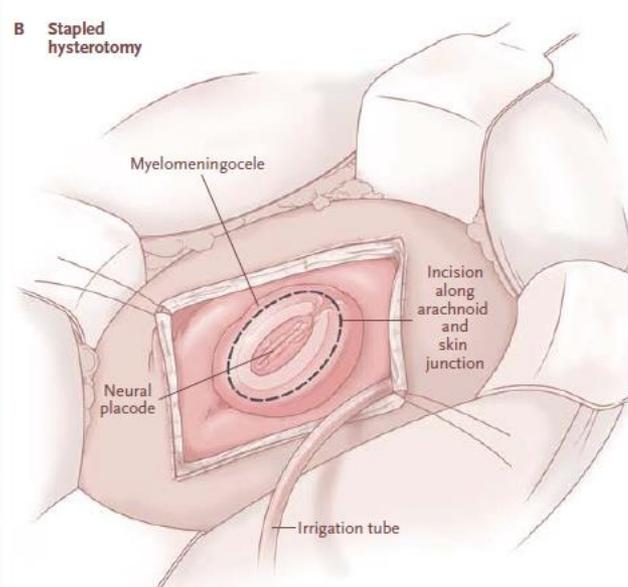
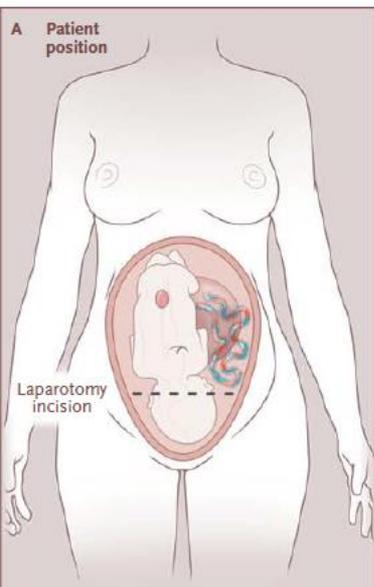
Anomalía fetal adicional

Cifosis severa

Riesgo de PP

IMC > 35

Histerotomías previas



# MOMS trial - Resultados



Condición	Prenatal n=78 (%)	Postnatal n=80 (%)	RR	P value
Desprendimiento corioamniótico	20(26%)	0		<0.001
OHA	16(21%)	3(4%)	5.47	0,001
<b>RPM</b>	36(46%)	6(8%)	6.15	
PP	30(38%)	11(14%)	2,8	<0.001
Dehiscencia cicatriz	8(10)			
EG al parto	34,1±3,1	37,3±1,1		
> 37 semanas al parto	16(21%)	68(85%)		
<b>Instalación válvula derivativa</b>	31(40%)	66(82%)	0.48	
Presencia Arnold Chiari	45(64%)	95%	0.67	<0,001
<b>Marcha independiente</b>	26/62(42%)	14/67(21%)	2.01	0.01
No camina	18/62(29%)	29/67(43%)		
Camina con órtesis	18/62(29%)	24/67(36%)		

# Cirugía endoscópica



- Primer reporte → 50 % mortalidad
  - Dudas acerca de seguridad de CO2
- Acceso transuterino mediante laparotomía
- Acceso percutáneo
- Menor morbilidad materna?

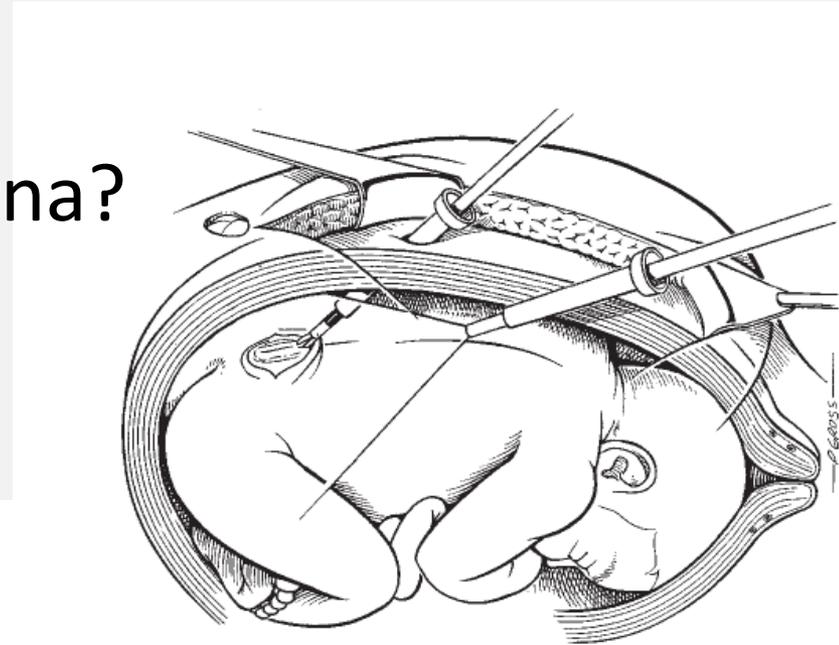


Fig 1. Endoscopic ports are placed in a triangular fashion around the myelomeningocele.

# Cirugía endoscópica



- **Kohl** (Alemania) → serie más grande
- 51 casos, análisis retrospectivo
- Acceso totalmente percutáneo
- Fetos entre 20 y 20+5 semanas. Defecto entre T1 y S1, ventrículo lateral < 16mm. Cariotipo normal
- Cx:
  - Amniodrenaje e insuflación parcial con CO<sub>2</sub>.
  - Instalación de 3 o 4 trócares (mediante una guía fina previa de 1.2mm)
  - Orientación del feto y exposición al campo del defecto
  - Cobertura del defecto con parches de colágeno y teflón.



# Resultados (Kohl y cols) (cont)

Condición	Endoscópica n=51 (%)	MOMS n=78 (%)
Placenta anterior	20 (39%)	
Cesárea anterior	6 (11%)	
IMC promedio (rango)	26.6 (20-44)	
EG a la Cx (semanas)	23.7 (hasta 29.1)	24
Corioamnionitis	3 (6%)	2 (3%)
Tiempo operatorio (min)	**	105
Separación corioamniotica	2 (4%)	20 (26%)
RPM	43 (84%)	36 (46%)
EG al parto (semanas)	33+- 2.8	34.1 +- 3.1
Mortalidad	2 (4 %)	2 ( 3%)

Tiempo operatorio due entre 45 y 515 minutos. El 50 % de las Cx duró entre 3 y 4 horas

# Resultados (Kohl y cols) (cont)



Condición	Endoscópica n=71 (%)	MOMS n=78 (%)
<b>EG al parto</b> (semanas)	<b>32+2</b> (24+3 – 38+3)	34.1 +- 3.1
Parto < 35	9 (13%)	10 (13%)
Parto > 37 semanas	8 (11%)	16 (21%)
Parto entre 30-34 semanas	45 (63%)	
Cirugía postnatal	43 (61%)	
2da cobertura del defecto	20 (28%)	
Instalación de válvula derivativa	31 (45%)	31 (40%)
Mortalidad	5 (7 %)	2 ( 3%)

Muertes: 2 por complicaciones del Arnold Chiari, 2 por prematuridad y 1 por T13

# Endoscópica (*Grupo Brasileño*)

## *CECAM Trial*



- AJOG, 2016. Prospectivo
- 10 pacientes. (25 y 28 semanas). Cirugía completa en 8 casos. (salida de trócares)
- Tiempo operatorio: 242 minutos
- Cobertura con parche de biocelulosa
- EG al parto: 32.4 semanas
- RPM: 100% de los casos (10/10)
- 2 muertes (1 fetal por preeclampsia y 1 sepsis neonatal)
- 1 caso frustrado que fue a cx postnatal
- Resolución de la herniación de fosa posterior en 6/7 casos
- 3 RN requirieron válvula derivativa

# Endoscópica



*Original Research*

## **Fetoscopic Open Neural Tube Defect Repair**

*Development and Refinement of a Two-Port, Carbon Dioxide Insufflation Technique*

*Michael A. Belfort, MD, PhD, William E. Whitehead, MD, Alireza A. Shamshirsaz, MD,*

- Retrospectivo de cohorte, 2017. Estandariza técnica con 2 trócares.
- Cierre primario, sin parche ni injertos
- Permitieron parto vaginal posterior



**Table 4. Standardized Technique Compared With Currently Published Data From Other Groups Performing Fetoscopic Repair**

	Standardized Technique, Belfort et al, 2017	Pedreira et al, 2016 <sup>7</sup>	Kohl, 2014 <sup>4</sup> ; Degenhardt et al, 2014 <sup>8</sup>	Adzick et al, 2011 <sup>1</sup>
Approach	Fetoscopic— exteriorized uterus	Fetoscopic— percutaneous	Fetoscopic— percutaneous	Open— hysterotomy
No. of patients	10	10	51	78
Operative outcomes				
Operative time (min)	246 [206–333]	242±89	223±40	105±22
Incomplete neural tube repair at fetal surgery	0 (0/10)	20 (2/10)	1.9 (1/51)	0 (0/78)
Maternal outcome				
Placental abruption	0 (0/10)	10 (1/10)	0 (0/51)	6.4 (5/78)
Pulmonary edema	0 (0/10)	0 (0/10)	1.9 (1/51)	6.4 (5/78)
Chorioamnionitis	0 (0/10)	0 (0/10)	5.9 (3/51)	2.6 (2/78)
Oligohydramnios	10 (1/10)	40 (4/10)	13.7 (7/51)	20.5 (16/78)
Chorioamniotic membrane separation	20 (2/10)	40 (4/10)	3.9 (2/51)	25.6 (20/78)
<u>Preterm PROM</u>	10 (1/10)	<u>100 (10/10)</u>	<u>84.3 (43/51)</u>	<u>46.2 (36/78)</u>
Time of preterm PROM (wk)	34.0±0.0	30.2±2.7	29.7±3.1	—
Hemorrhage requiring transfusion at delivery	0 (0/7)	0 (0/10)	0 (0/51)	9 (7/78)
Vaginal delivery	60 (6/10)	0 (0/10)	0 (0/51)	0 (0/78)
Uterine thinning or hysterotomy dehiscence	0 (0/4)	0 (0/10)	0 (0/51)	35.5 (27/76)
Fetal and neonatal outcomes				
Mean GA at birth (wk)	38.5±1.2	32.4±1.9	32.9±2.7	34.1±3.1
Preterm birth at less than 30 wk of gestation	0 (0/10)	11.1 (1/9)	11.8 (6/51)	12.8 (10/78)
Respiratory distress syndrome	0 (0/10)	0 (0/9)	NA	20.8 (16/77)
Postnatal additional surgery to cover ONTD	0 (0/10)	28.6 (2/7)	NA	2.6 (2/77)
Reversal of hindbrain herniation	60 (6/10)	85.7 (6/7)	NA	35.7 (25/70)
<u>Shunt placement or ETV at 12 mo or less</u>	20 (2/10)	42.8 (3/7)	NA	40.3 (31/77)
Surgery for tethered cord	0 (0/10)	0 (0/7)	NA	7.8 (6/77)
CM decompression surgery	0 (0/10)	0 (0/7)	NA	1.3 (1/77)
Perinatal mortality	0 (0/10)	20 (2/10)	<u>7.8 (4/51)</u>	2.6 (2/78)

PROM, prelabor rupture of membranes; NA, data not reported and therefore not available for comparison; GA, gestational age; ONTD, open neural tube defect; ETV, endoscopic third ventriculostomy; CM, cisterna magna.

Data are median [range], % (n/N), or mean±standard deviation unless otherwise specified.

Management of Myelomeningocele Study trial data are included for reference.

# Datos Chilenos – Cx abierta



- Grupo de CLC: inició en 2011. reporte hasta marzo 2015. (incluye 6 pacientes en hospital de rancagua) = 26 pacientes

Condición	Ocurrencia( n=26) %	MOMS %
PP < 28 semanas	8 (31%)	10 (13%) (antes de 30 semanas)
Mortalidad	5 (19%)	2 ( 3%)
Válvula derivativa	1/21 (5%)	31 (40%)

# Datos Chilenos – Cx abierta



- Grupo de Hospital Carlos Van Buren: inició en 2014. reporte hasta marzo 2017. = 9 pacientes
- Cirugía entre las 24+5 y 27+0 semanas
- Seguimiento con RNM post CX que muestra mejoría en los signos de defecto de fosa posterior

Condición	Ocurrencia	MOMS %
EG parto	32.7 (28-37) semanas	34.1 semanas
Mortalidad	1 caso	3%
Arnold Chiari	0/8	64%

# Datos Chilenos – Cx abierta

## *Técnica con retractor plástico de histerotomía*



The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine

ISSN: 1476-7058 (Print) 1476-4954 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ijmf20>

### Use of plastic wound retractor at hysterotomy site in prenatal repair of myelomeningocele: a new technique

Edgardo Corral, Waldo Sepulveda, Franco Ravera, Jose M. Muller, Mirta  
Tapia, Mauricio Reascos & Gonzalo Perez-Canto

# Datos Chilenos – Cx abierta

## *Técnica con retractor plástico de histerotomía*



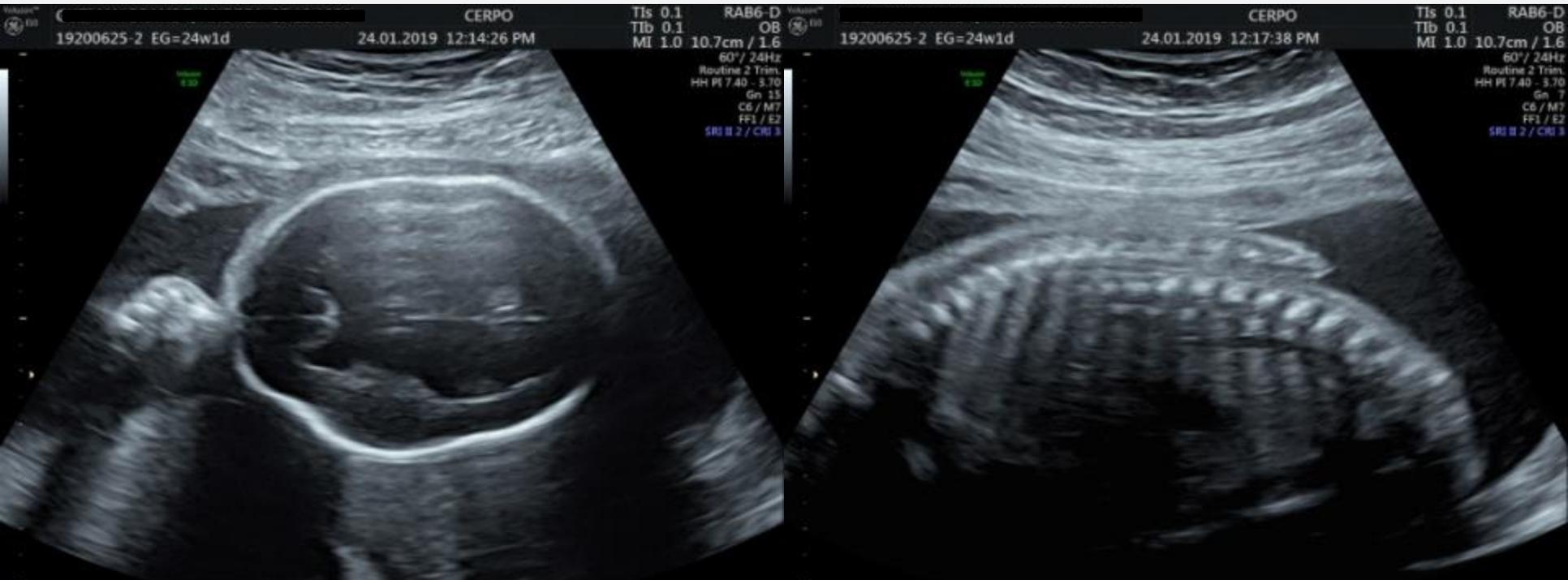
- Técnica abierta, usa retractor plástico para manejo de histerotomía
  - Mejora campo visual
  - Manejo de los bordes
  - Menos trauma al útero y membranas
  - 0% dehiscencia
- Resultados no estadísticamente significativos

Condición	Retractor plástico n=26 (%)	MOMS n=78 (%)
EG a la Cx (semanas)	25 (hasta 26+4)	24
Tiempo operatorio (min)	<b>150</b>	105
Separación corioamniótica	2 (13%)	20 (26%)
<b>RPM</b>	4 ( <b>25%</b> )	36 (46%)
EG al parto (semanas)	<b>36.0 +- 1.8</b>	34.1 +- 3.1
<b>PP &lt; 35 semanas</b>	5 ( <b>31%</b> )	36 (46%)
Mortalidad	0 (0%)	2 ( 3%)



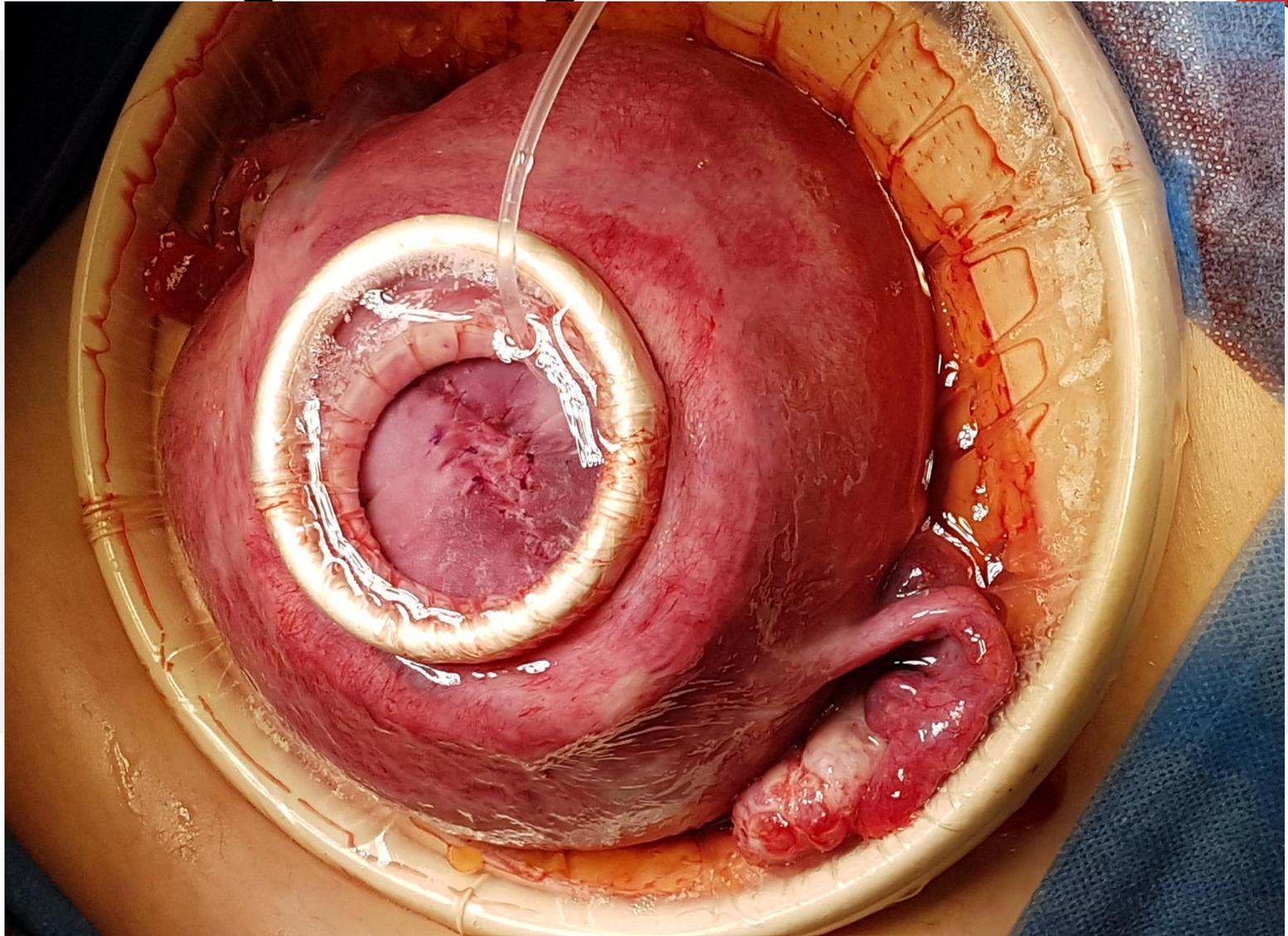
# Caso clínico

- Primigesta, emb 24 +1 semanas, sana
- Derivada a CERPO por agenesia cerebello



# Cirugía fetal con retractor plástico

## H. Reg. Rancagua – Dr E. Corral



# Conclusiones



- Espina bífida, entidad prevenible, detectable y curable de manera prenatal.
- La evidencia de mejor calidad en resultados perinatales y de seguimiento infantil lo entrega la cirugía abierta y el ensayo MOMS
- La cirugía endoscópica muestra ventajas maternas puntuales, como menor incisión abdominal y uterina o posibilidad de parto vaginal. No ha demostrado ser mejor en los otros resultados, es más, se ha asociado a mayor mortalidad, parto prematuro, RPM y corioamnionitis. Además requiere mayor tiempo operatorio
- No existen datos de seguimiento y evaluación funcional para cirugía endoscópica
- En Chile existen centros con experiencia y buenos resultados, con técnicas innovadoras. Es necesario establecer centros de derivación nacional y coberturas de salud asociadas

# GRACIAS

