

Hace 25 años

Malformaciones del tubo neural presentes al nacimiento

C. PEDRAZ GARCÍA, M.T. CARBAJOSA HERRERO, F. BENITO ZABALLOS, P. GARCÍA GONZÁLEZ,
MATEOS CAÑIZAL, J. SANTOS BORBUJO, V. SALAZAR VILLALOBOS

Las grandes malformaciones del tubo neural tienen una importancia creciente en la asistencia práctica neonatal por la grave repercusión y difícil terapéutica en los que sobreviven y por la importancia que tiene aportar un consejo genético.

Se publican las malformaciones neurales observadas en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca durante 20 meses, comprendidos entre enero de 1980 y septiembre de 1981. En total, en ese período se diagnosticaron 42 recién nacidos malformados, lo que supone 13,68/1.000 nacimientos. De ellos, 10 casos fueron grandes malformaciones neurales, sumados a 8 cardiopatías, 8 malformaciones génito-urinarias, 7 cromosomopatías, 6 esqueléticas y 3 del aparato digestivo. Las malformaciones neurales recogidas en Salamanca fueron 3,23/1.000 RN, una frecuencia bastante similar a la hallada por autores de referencia en España (Campos y Ricoy, 1971).

Las lesiones que se hallaron fueron: anencefalia, 2 casos; grave encefalocele incompatible con la vida, 2 casos; hidroanencefalia, 2 casos; microcefalia "vera", 1 caso; mielomeningocele, 1 caso; agenesia de cuerpo calloso, 1 caso; quiste aracnoideo de fosa posterior, 1 caso. (En el artículo se adjunta una breve reseña clínica de cada uno de los casos, acompañada de la iconografía precisa).

La placa neural aparece el día 17 de gestación, el día 21 se inicia el cierre, el 26 se cierra el neuroporo anterior y el 28, el posterior. El defecto de cierre anterior ocasiona anencefalia o encefalocele, mientras que el defecto del posterior es la causa de mielomeningocele o de la espina bífida.

Los fallos de la diferenciación y del crecimiento son la causa de agenesia de cuerpo calloso, hidrocefalia y microcefalia.

La etiopatogenia de estas malformaciones es mal conocida y pocas veces se llega a comprobar la causa. Habitualmente se invoca un mecanismo multifactorial. En los 10 casos se hizo una anamnesis exhaustiva, sin poder conseguir datos definitivos y valorables. Concretamente se preguntó sobre fiebre e infecciones maternas, componente de la dieta, ingesta de alcohol, contaminantes de patatas, tóxicos ambientales, etc. En la bibliografía se valoran dos aspectos interesantes, la variabilidad en el tiempo de la frecuencia y el índice de recurrencia en ocasiones restringido a un área geográfica.

La determinación de alfa-fetoproteína sérica en la madre, de acetil-colinesterasa y de alfa fetoproteína en el líquido amniótico, así como la ultrasonografía permiten el diagnóstico prenatal en muchos fetos, sin embargo es indispensable que se prosiga la investigación de la biología de estos defectos para poder prevenirlos.

COMENTARIO

Desde el año 1980, cuando la Dra. Pedraz y cols. recogieron sus datos, algunas circunstancias relativas a las malformaciones neurales cambiaron, pero en otros aspectos se avanzó poco. Sin embargo, su importancia sanitaria continúa siendo alta, se afirma que ocasionan el 40% de la mortalidad ocurrida en los primeros años de vida.

* *Bol Soc Cast Ast Leon de Pediatría* 1982; 23: 253-264

La frecuencia recogida en la literatura es muy variable, dependiendo de zonas geográficas, del momento o de los autores. En España la cifra de 0,36/1.000 RN (1996) parece ser de garantía y además está en claro descenso. Quizás la disponibilidad de un diagnóstico prenatal precoz y certero y la interrupción voluntaria del embarazo sean los motivos de la caída. Además, sería interesante conocer la influencia real que están teniendo las medidas profilácticas.

Las causas etiológicas siguen mal conocidas. Aunque los factores de riesgo son conocidos, rara vez se identifica la causa exacta en un caso particular. El principal avance se sitúa en el papel del ac. fólico, y quizás la vit. B₁₂, en la metilación de la homocisteína a metionina y su repercusión en el cierre del conducto neural. Importancia probada por el hallazgo de alteraciones de deficiencias enzimáticas de esa vía y de anticuerpos anti-receptor de folatos.

En la patogenia se avanza lenta pero significativamente. A los clásicos conocimientos embrionarios, se suman los genéticos. Se han identificado los genes (Wnt, Hox, Knox, Sonic, y Pax) que regulan la embriogénesis. Sin embargo, el avance en la identificación de mutaciones y polimorfismos asociados a los defectos del tubo neural es lento, en comparación al conseguido en la genética en otras enfermedades. Mejor conocidos son los mecanismos histológicos de la neurogénesis, incluyendo la migración de los neuroblastos o la apoptosis celular. Un avance de repercusión práctica es el conseguido con las técnicas de diagnóstico prenatal por imagen que, acompañado de las determinaciones bioquímicas, ya entonces disponibles, ofrece una alta seguridad diagnóstica.

La indicación de folatos como profilaxis prenatal se ha generalizado, conociéndose mejor su acción. Para que sea útil debe administrarse (0,4 mg/día) al menos 12 semanas antes de la concepción, con dosis más altas (4 mg) cuando ya hubo un feto afecto. Es conocido el efecto anti-fólico de ciertos fármacos, en particular anti-convulsivantes, lo que llevó a propugnar la profilaxis sistemática en todas las muje-

res epilépticas en edad fértil, o incluso a la población general.

Carmen Pedraz ya no está presente, hace tan sólo unos meses que nos abandonó definitivamente. Quisiera que esta reseña fuera un pequeño homenaje a quien tanto ofreció a sus recién nacidos. Al menos que sirva para prolongar su recuerdo entre nosotros el mayor tiempo posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Frías ML, Bermejo E. Frecuencia basal de defectos congénitos en España y su evolución en el tiempo: utilidad y significado de las distintas cifras de frecuencia. *Med Clin* 1999; **113**: 459-62.
2. Rufo Campos M. Malformaciones del sistema nervioso. Hidrocefalias. En: Aparicio JM, ed. *Neurología Pediátrica*. Madrid: Ergon; 2000; p. 75-93.
3. Gutiérrez Revilla JI, Pérez Hernández F, Calvo Martín MT, Tamarillas Salvador M, Gracia Romero J. Implicación de los polimorfismos C677T y A1298C del gen MTHFR en el desarrollo de los defectos del tubo neural en la población española. *Med Clin* 2003; **120**: 441-5.
4. Carrera JM. Prevención primaria de los defectos del tubo neural. *Med Clin* 2003; **121**: 782-4.
5. Johnston MV, Kinsman S. Anomalías congénitas del sistema nervioso central. En: *Tratado de Pediatría de Nelson*. 17ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 1983-93.
6. Rothenberg SP, da Costa MP, Sequeira JM, Cracco J, Roberts JL, Weedon J, et al. Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by a neural-tube defect. *N Engl J Med* 2004; **350**: 134-42.
7. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet* 2004; **364**: 1885-95.
8. Castro Gago M, Coretger Rauet JM. Malformaciones del sistema nervioso central. En: Cruz M, ed. *Tratado de Pediatría*. 9ª ed. Madrid: Ergon; 2006. p. 1799-12811.
9. Rader JI, Schneeman BO. Prevalencia de defectos del tubo neural, estado del folato y fortificación con folato en los productos con cereales enriquecidos en Estados Unidos. *Pediatrics* (ed. esp.) 2006; **61**: 261-5.

Alfredo Blanco Quirós