

**ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL
DIAGNOSTICO PRENATAL**

**Presentación de 4 casos detectados
en el Hospital General San Juan de Dios**

MIRIAM LUCRECIA CASTILLO MORALES

INDICE

	PAGINA
I. INTRODUCCION	1
II. OBJETIVOS	3
III. GENERALIDADES	5
A. Embriología del Sistema Nervioso Central	5
B. Malformaciones Congénitas del Sistema Nervioso	6
1. Espina Bífida	6
a. Espina Bífida oculta	7
b. Espina Bífida Quística	8
i. Meningocele	8
ii. Mielocele	9
iii. Meningocele craneano y encefalocele	11
2. Hidrocefalia	12
C. Etiología	13
D. Métodos de Estudio	15
1. Exploración Clínica	15
2. Exploración con Colorantes	15
3. Encefalografía	16

	PAGINA
4. Angiografía	16
5. Electroencefalografía	16
6. Amniocentesis	17
7. Métodos de Visualización Fetal	18
a. Ultrasonido	18
b. Radiografía, Amniografía y Fetografía	18
8. Alfa-Feto-Proteína	18
9. Acetilcolinesteraza	21
10. Tratamiento de familias con DTN	22
IV. HIPOTESIS	25
V. MATERIAL Y METODOS	27
VI. PRESENTACION DE LOS CASOS	29
II. CONCLUSIONES	35
II. RECOMENDACIONES	37
X. BIBLIOGRAFIA	41

INTRODUCCION

Las anomalías congénitas del tubo neural, han significado por mucho tiempo un problema de gran trascendencia para el médico, debido a la escasa información que en general posee sobre el tema; es este el motivo por el que se realizó el presente trabajo que es un enfoque actualizado de las anomalías del tubo neural y las principales técnicas utilizables para el diagnóstico prenatal de dichas anomalías.

Asimismo, se presentan 4 casos detectados en el Hospital General San Juan de Dios, a los cuales se aplicaron las técnicas diagnósticas para detectar alguna anomalía y se esperó el nacimiento del niño para corroborar los resultados.

Se sugiere además, un protocolo de estudio para pacientes con anomalías del tubo neural y otro para madres embarazadas cuyo producto pueda presentar una de éstas anomalías.

El estudio de las Anomalías del Tubo Neural permitirá un mejor entendimiento del problema médico y social que para el paciente y su familia significa.

OBJETIVOS

1. Presentar la información recavada acerca de las anomalías del tubo neural.
2. Dar a conocer los estudios que pueden realizarse para el diagnóstico precoz de las anomalías del tubo neural durante el embarazo.
3. Presentar el estudio efectuado en 4 casos detectados en el Hospital General San Juan de Dios.

EMBRIOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso central del embrión humano aparece hacia el comienzo de la tercera semana del desarrollo embrionario, como una placa alargada y en forma de zapatilla del ectodermo engrosado, la placa neural, situada en la región dorsal media, por delante del nudo de Hensen. Los bordes laterales de esta placa se elevan y forman los pliegues neurales, los cuales circunscriben una depresión llamada Surco Neural.

Al continuar el desarrollo, los pliegues neurales se elevan más, se acercan a la línea media y por último experimentan fusión, de manera que se forma el tubo neural. Esta fusión comienza en la región del cuarto somita y continúa simultáneamente en dirección cefálica y caudal. El sistema nervioso central es una formación tubular cerrada que presenta una porción caudal, la futura médula espinal, y una porción cefálica más ancha que se convertirá en el encéfalo. (8)

Poco después, en el extremo cefálico del tubo neural aparecen tres dilataciones netas, las vesículas cerebrales primarias que de adelante a atrás se denominan: 1. procencéfalo o cerebro anterior; 2. mesencéfalo o cerebro medio y 3. rombocéfalo o cerebro posterior.

En el embrión de cinco semanas de edad, el encéfalo ha progresado mucho y se distinguen cinco componentes, en esta etapa, el prosencéfalo consiste en dos porciones: a) porción anterior, el telencéfalo y b) porción posterior, el diencefalo.

El mesencéfalo experimenta pocas modificaciones y está separado del rombocéfalo por un surco profundo que se llama el istmo del rombocéfalo. El rombocéfalo también se ha dividido en dos porciones: a) porción anterior, el mesencéfalo que luego formará el puente y el cerebelo y b) porción posterior, el mielocéfalo, destinado a convertirse en el bulbo raquídeo. (8, 13)

El interior de la médula espinal, llamado conducto del Epéndimo o conducto central, se continúa con la parte hueca de las vesículas cerebrales y el cual permite que el líquido cefalorraquídeo circule libremente entre los hemisferios cerebrales y el extremo más caudal de la médula espinal. La cavidad del rombencéfalo se llama cuarto ventrículo, la del diencéfalo tercer ventrículo o ventrículo medio, y la de los hemisferios cerebrales ventrículos laterales. El tercero y cuarto ventrículos en etapa inicial comunican por la luz extensa del mesencéfalo; en etapa ulterior, el interior del mesencéfalo se torna muy angosto y en esta circunstancia se llama acueducto de Silvio; los ventrículos laterales comunican con el tercer ventrículo por los agujeros interventriculares de Monro. (8, 14)

MALFORMACIONES CONGENITAS DEL SISTEMA NERVIOSO

El concepto habitual de malformación es difícil de aplicar al sistema nervioso central, dado que el desarrollo del cerebro continúa durante muchos años después del nacimiento, y que muchas anomalías de tal desarrollo no se hacen aparentes hasta la vida postnatal. Por otra parte, el sistema nervioso aún inmaduro puede reaccionar ante un insulto, reabsorbiendo la parte afecta sin dejar a menudo rastro alguno. Por añadidura los procesos destructivos pueden aparecer como defecto del desarrollo.

Los defectos de coalescencia del tubo neural son responsables de la mayor parte de las malformaciones del sistema nervioso central. Este grupo incluye las grandes malformaciones tales como: anencefalia, espina bífida quística y otras.

ESPINA BIFIDA

Hacia el final de la cuarta semana, el sistema nervioso central es una estructura tubular cerrada separada del ectodermo suprayacente. Sin embargo, en ocasiones no se cierra el surco neural, por inducción defectuosa de las estructuras cordamesodérmica subyacente, o por acción de factores teratógenos ambientales sobre las células

neuroepiteliales. En estas circunstancias, el tejido nervioso queda expuesto en la superficie; el defecto puede abarcar toda la longitud del tubo neural o circunscribirse a una zona pequeña (raquisquisis completa o parcial).

Si se localiza en la región de la médula espinal, la anomalía suele llamarse espina bífida, el defecto en cierre en la región cefálica se llama anencefalia (8, 14). En todas las formas de espina bífida, es decir, en la oculta y en la quística, alguno de los procesos precedentes es anormal. La menos graves, la espina bífida oculta, representa fundamentalmente una anomalía de los elementos mesodérmicos, en la que no se produce la fusión del arco posterior vertebral, pero en la que la médula espinal y las meninges permanecen en situación normal. Sin embargo, aún en este grupo puede ocurrir que en algunos casos participen de la anomalía el ectodermo y el neuroectodermo, como lo evidencian las anomalías de la piel y de la médula que a veces se presenta. (14, 6).

La espina bífida quística es una anormalidad más grave y en ella es conveniente distinguir entre el meningocele y el mielocelo. En los meningoceles, además de la existencia de espina bífida las meninges, tanto la dura como la aracnoides, se hernian fuera del canal espinal, en tanto que la médula permanece en su posición normal. Las meninges pueden quedar expuestas en la superficie, o bien quedar cubiertas por piel, la cual del mismo modo que en la espina bífida oculta puede presentar malformaciones. A esta malformación se asocian con bastante frecuencia anomalías de la médula espinal y en ocasiones del cerebro.

ESPINA BIFIDA OCULTA

Se trata de una malformación común cuya incidencia varía según la laboriosidad con que se investigue. Generalmente se encuentra situada en la columna lumbar o sacra, en forma de defectos de las láminas, aún cuando en algunos casos puede haber apertura del canal medular, fusión o participación de una vértebra y otros defectos y

alteraciones óseas. La mayoría de las veces es debido a la presencia de una pilosidad obscura anormal, de una malformación cutánea de tipo angiomaso, o de un lipoma o pequeñas depresiones en la región del defecto lo que sugiere la presencia de la espina bífida.

En ocasiones la espina bífida oculta va asociada a trastornos neurológicos o musculoesqueléticos. El conducto central de la médula espinal puede estar dilatado (hidromielia) y a veces la médula se divide en dos haces separados por una banda fibrosa o cresta ósea o cartilaginosa (diastematomielia). Estos pacientes sufren anomalías posturales o debilidad muscular que conduce a la aparición de deformidades de los pies, piernas o cadera. No son raros los trastornos de esfínteres. En general no son descubiertos hasta después del primer año de vida cuando el paciente comienza a andar y aparece el control de esfínter. No debe pensarse en tratamiento quirúrgico a menos que exista déficit neurológico severo o progresen los trastornos. (6)

ESPINA BIFIDA QUISTICA

Su frecuencia no sigue una distribución geográfica uniforme; así se ha visto que es poco frecuente en los países del mediterráneo y rara en los negros. Su incidencia parece ser un poco elevada en los grupos socioeconómicos más bajos, no se ha podido señalar como causales factores dietéticos, geológicos, enfermedades maternas u otros; cualquiera que sea la causa deberá actuar antes de la cuarta semana de embarazo, es decir antes que el tubo neural haya cerrado por completo.

A. MENINGOCELE

Aparece como una tumoración quística pediculada o semisésil de tamaño variable, situada habitualmente en la línea media en cualquier punto a lo largo del eje espinal, pero más frecuente en la región lumbo-sacra. Está cubierto por una membrana azulada y semitransparente que representa las meninges y en la cual puede verse los vasos sanguíneos, o bien por todo el grosor de la piel. Esta piel

puede presentar anomalías como hipertriosis o angiomasos. Muchos sacos propulsan al toser y son comprensibles. La palpación y la transluminación pueden demostrar la ausencia de tejido nervioso, pero esto por lo general no se puede afirmar con certeza hasta que no se analiza histológicamente el saco.

No son infrecuentes las anomalías de la médula, similares a los que se observa a veces en la espina bífida oculta y que explican el déficit neurológico que sufren algunos de estos pacientes. Además a veces se encuentran malformaciones del mesencéfalo, tales como estenosis del acueducto y ahorquillamiento del cerebelo y bulbo. o como la malformación de Chiari; estas malformaciones explican la hidrocefalia que a veces se asocia al meningocele.

El tratamiento varía en cada caso. En los sacos pequeños cubiertos por todo el espesor de la piel, pueden dejarse sin tratamiento. En lesiones mayores o aquellas en que la cubierta es membranosa el tratamiento consiste en la exploración quirúrgica seguida de extirpación del saco y reparación del defecto. El pronóstico si no hay complicaciones es excelente. (6, 9, 10)

B. MIELOCELE

Es una lesión mucho más grave que el meningocele. El aspecto como el tamaño del saco al nacimiento varían mucho; puede estar situado en cualquier punto a lo largo del eje espinal, pero es más frecuente en la región lumbar. (9). Los de la región sacra están por lo regular cubiertos por piel y a menudo están asociados a una masa lipomatosa.

La forma más común es una lesión aplanada más o menos sacular o incluso pediculada, con una placa neural central, en contacto con el aire y congestiva situada en el fondo del saco y a veces hendida longitudinalmente en dos mitades. Rodeándola hay una formación azulada semitransparente semejante a una membrana que representa las meninges y que a menudo contiene vasos sanguíneos. El mielocelo

contiene líquido cefalorraquídeo, el cual puede fluir hacia el exterior.

La médula espinal situada por encima de la lesión presenta a menudo anomalías tales como quistes, siringomielia, gliosis y aún más frecuente hidromielia y muy próxima al mielocelo: diastematomielia, con o sin un espolón fibroso, cartilaginoso y óseo que emerja del cuerpo vertebral afectado. Por debajo de la lesión la médula se rehace, apareciendo una estructura reconocible.

Aproximadamente todos los mielocelos (algunos de la región sacra pueden ser excepcionales) van asociados a una malformación de Arnold-Chiari, y muchos presentan además malformaciones de los acueductos. (12)

La gran mayoría de los mielocelos presentan un grado variable de afectación nerviosa, cuya distribución y magnitud dependen de la extensión de la lesión y los cambios secundarios debidos a infección o traumatismo.

La afección de la musculatura esquelética es la consecuencia frecuente y evidente de la lesión espinal. A menudo los mielocelos de la región cervical no producen parálisis, aunque pueden afectar los músculos del brazo. En las lesiones más bajas puede haber afectación de la musculatura abdominal y de las piernas y en los mielocelos lumbares extensos puede producirse parálisis de ambas piernas. Comunmente la parálisis es irreversible y si no se controla la actividad de los músculos antagonistas aún funcionantes, aparece con el tiempo contractura y anomalías articulares. (12)

La afectación vesical comunmente es diagnosticada hasta el año de vida o más tarde, cuando se espera la aparición del control normal. En los casos de parálisis versical total hay un goteo continuo de orina por la uretra y la vejiga puede vaciarse fácilmente por expresión. En las parálisis completas de esfínteres, el ano se encuentra distendido, no existe el reflejo anal y presenta una incontinencia fecal. (9, 12)

Las anomalías de los cuerpos vertebrados a menudo groceras a nivel del mielocelo se asocian con frecuencia a graves cifosis. En muchos casos se encuentra un pie zambo equinovaro, así como luxación de la cadera, artrogrifosis y genu recurvatum.

El pronóstico varía según sea la gravedad de la lesión y las complicaciones u otras anomalías que le acompañen. Mientras más grande sea el saco o más bajo se encuentre peor será el pronóstico, sin contar con las otras anomalías y complicaciones que empobrecen el mismo.

MENINGOCELE CRANEANO Y ENCEFALOCELE

Estas lesiones son menos frecuentes que sus correspondientes en la columna vertebral.

La gran mayoría de los sacos se encuentran en la región occipital, disminuyendo respectivamente su frecuencia en la región parietal, frontal, nasal y orbitaria. El tamaño varía considerablemente, yendo desde un pequeño bulto a sacos mayores que la cabeza. Pueden ser sésiles o pediculados; la cubierta del saco consiste a veces en un espeso tegumento, que puede presentar o no las anomalías corrientes, o en piel o membrana. Esta última aparece como una estructura azulada semitransparente, de extensión variable cerca del fondo. No es habitual la presencia de tejido nervioso central en la superficie.

El saco puede contener sólo líquido, en cuyo caso se trata de un verdadero mielocelo craneano. Sin embargo, el cerebro se hermia a menudo a través del defecto craneano, formando un encefalocelo. Clínicamente la distinción entre meningocele y encefalocelo no es fácil. Puede palpase algún tejido sólido y la transiluminación puede mostrar la presencia de tejido sólido. La hidrocefalia que a menudo acompaña al encefalocelo puede ponerse de manifiesto mediante la inyección de aire en el ventrículo.

El meningocele craneano tiene un pronóstico claramente

bueno, ya que con frecuencia no se halla asociado a hidrocefalia o malformación. El tratamiento consiste en extirpar el saco con preferencia en las primeras semanas después del nacimiento y reparar simplemente el defecto.

En los encefalocelos hay un problema muy importante, muchos niños presentan un cierto grado de microcefalia, así como hidrocefalia y otras anomalías cerebrales. La incidencia de muerte postoperatoria debida a diversas causas, tales como hidrocefalia y meningitis, es elevada. Muchos de los que sobreviven presentan diversos grados de retraso mental. (9, 12)

HIDROCEFALIA

Es una anomalía que obedece a muchas causas, tanto congénitas como adquiridas, a menudo es imposible establecer una distinción, en el campo clínico, entre estos dos grandes grupos.

La hidrocefalia es una acumulación excesiva de líquido cefalorraquídeo en la cavidad craneal. Debe excluirse de este grupo la hidrocefalia ex vacuo, en la cual una cantidad excesiva de líquido cefalorraquídeo reemplaza el volumen perdido por una atrofia primaria del cerebro.

Muchos casos de hidrocefalia se encuentran asociados a espina bífida quística. Existe, sin embargo, una pequeña proporción de casos en que la malformación primaria es una estenosis del acueducto de Silvio, sin ahorquillamiento ni gliosis, y en los cuales los antecedentes familiares demuestran la existencia de un gen ligado al sexo como causante del trastorno.

Teóricamente la hidrocefalia puede ser debida a una producción excesiva a una obstrucción en la circulación o a un déficit de absorción del líquido cefalorraquídeo. La producción excesiva se da en casos de papilomas de los plexos coroideos. El déficit de absorción que se creía que aparecía en la trombosis de los senos venosos duros, no ha sido suficientemente demostrado. La obstrucción al paso del líquido

es la causa más importante, tanto en el aspecto patológico como en el numérico y todos los casos de hidrocefalia congénita auténtica quedan comprendidos en este grupo. Las Zonas próximas a la obstrucción se dilatan, y así, en los casos de bloqueo del acueducto, se expanden los ventrículos en tanto que el bloqueo de las cisternas basales hace que se dilate todo el sistema ventricular.

La cabeza del niño hidrocefálico tiende a ser de forma globular, bastante blanda, con los huesos parietales prominentes y a veces con la frente protuberante. Cuando la enfermedad avanza, los ojos tienden a desplazarse hacia abajo ofreciendo el aspecto de "Sol Poniente", cuando parte del iris se halla oculto por el párpado inferior y la esclerótica es visible arriba. Además puede existir pérdida de interés por el ambiente aunque las funciones mentales se hallen bien conservadas. (9, 12)

ETIOLOGIA

En la mayor parte de las malformaciones congénitas, incluyendo las del tubo neural no pueden identificarse el factor causal, cabe presumir que su existencia depende de interacciones complicadas de influencias genéticas y ambientales o combinaciones genéticas particulares.

Con excepción del mongolismo son pocas las anomalías que pueden atribuirse a genes específicos o a anomalías cromosómicas. La hidrocefalia congénita se observa a veces como defecto ligado a X, la espina bífida es más frecuente en mujeres. Los estudios de gemelos y árboles genealógicos brindan poca información genética para las malformaciones corrientes. Se ha descubierto que hay un aumento de anomalías congénitas en matrimonios consanguíneos. (4, 12)

Hay pocas demostraciones de que los factores ambientales, enfermedades por virus, ingestión de medicamentos o irradiaciones maternas aportan contribución importante a las malformaciones comunes, aunque cada uno de estos factores aumenta la frecuencia

de malformaciones específicas. Hay datos indicadores de que los hijos primogénitos tienen mayor tendencia a presentar defectos congénitos, también se ha señalado una variación estacional inexplicable en la frecuencia de algunas malformaciones. El peligro de que una malformación congénita se repita depende de la anomalía específica y de su etiología. (4, 12)

Las malformaciones fetales pueden considerarse consecuencia de desarrollo irregular y muchas veces tienen el antecedente de insultos ambientales durante los tres primeros meses del embarazo. La importancia de los medicamentos como posible causa de malformaciones congénitas se ha expuesto en exceso por la tragedia de la talidomida. Cada vez parece más seguro que los trastornos del desarrollo embrionario tienden a producirse entre la sexta y la octava semana de la gestación.

Renwick y Cols.¹⁵ concuerdan en que la incompatibilidad de grupo ABO puede por sí producir anomalías congénitas del tubo neural. Coldstein⁵ comunicó que el síndrome alcohólico fetal se relaciona con el apareamiento de defectos del tubo neural, lo cual fue señalado también por Sterling¹⁷, el cual lo relacionó con la ingestión prolongada de alcohol por la madre.

Smithell, et.al,¹⁸ basado en su hipótesis de que deficiencias en alguno de los factores nutricionales pueden favorecer la aparición de anomalías del tubo neural, realizó un estudio en el que evidenció que la deficiencia de ácido fólico en eritrocitos y ácido ascórbico en leucocitos en etapas tempranas de la gestación tienen correlación con la aparición de DTN.

Como puede deducirse son muchos los factores a los que se ha atribuido el apareamiento de un DTN, lo que nos indica que es difícil predecir su aparición por lo que los esfuerzos deben encaminarse al diagnóstico precoz durante el embarazo y el tratamiento adecuado de los casos.

METODOS DE ESTUDIO

1. EXPLORACION CLINICA

Debe llevarse a cabo una exploración completa del sistema nervioso central, la cual debe incluir los exámenes habituales de los nervios craneales, determinación de la función visual y auditiva, observación del fondo de ojo, capacidad de coordinación y de la sensibilidad, así como el estudio de los reflejos tendinosos y otros.

Las exploraciones posteriores deben empezar con la medición cuidadosa de la circunferencia cefálica, realizada a intervalos regulares, para determinar el grado de agrandamiento del mismo. La radiografía simple de cráneo puede proporcionar valiosa información. Algunos casos de espina bífida quística, sobre todo cuando el cráneo es pequeño o relativamente normal, los huesos pueden presentar craneolocunía (áreas de adelgazamiento intenso) o incluso craneofenestración (pérdidas completas de sustancias óseas). La existencia de una fosa posterior poco deprimida en ausencia de espina bífida sugiere la existencia de una lesión del acueducto. Raramente se observan calcificaciones, pero su presencia sugiere toxoplasmosis. (8)

Debe llevarse a cabo un examen completo de LCR y deben examinarse los ángulos laterales de la fontanela anterior, en busca de un punteado debido a subfusión subdural o hematoma.

2. EXPLORACION CON COLORANTES

Puede ser de cierta ayuda en investigaciones más adelantadas. Por esta prueba puede ser posible separar los casos de hidrocefalia comunicante de los no comunicantes.

Se inyecta en un ventrículo lateral un colorante como el rojo fenol o el indigo-carmin y a los 10 minutos se practica una punción lumbar; esto no ayuda a determinar la localización de la lesión causante

de la hidrocefalia; por otra parte si al cabo de una hora no ha aparecido el colorante, es probable, pero no seguro que no halla una comunicación directa. El bloqueo puede localizarse en cualquier punto entre el ventrículo y el espacio subaracnoideo.

Se puede utilizar el estudio de la excreción urinaria del rojo fenol. En éste, se inyecta por punción ventricular o lumbar 3 mg. de rojo fenol neutralizado, y se recoge en muestras separadas la orina de las siguientes 24 horas. El fundamento teórico de esta prueba consiste en que la cantidad de rojo fenol excretada por la orina refleja la cantidad de superficie de absorción funcionando en el espacio subaracnoideo, ya que parece ser muy poco o nada el colorante que puede alcanzar directamente la corriente sanguínea desde el sistema ventricular. Así pues una excreción baja de colorante sugiere la existencia de una intensa reducción de la superficie útil de absorción del LCR.

3. ENCEFALOGRAFIA

La encefalografía de contraste, es parte esencial en la exploración de la hidrocefalia, no solo porque señala con precisión la localización y extensión de la obstrucción, sino para dar una idea clara del grosor de la corteza y para excluir la existencia de un tumor como causa subyacente del problema. Puede ponerse de manifiesto la presencia de quistes paraencefálicos y otros signos evidentes de alteración parenquimatosa cerebral, y también, es posible visualizar colecciones subdurales.

4. ANGIOGRAFIA

Es una exploración difícil y de un valor limitado en la hidrocefalia, pero las imágenes vasculares son muy características. Puede ser útil para poner de manifiesto la presencia de un tumor.

5. ELECTROENCEFALOGRAFIA

Goza de una atención limitada en el estudio de las anomalías

del tubo neural.

6. AMNIOCENTESIS

La amniocentesis en el segundo trimestre del embarazo es el instrumento principal para el diagnóstico de DTN.

Las células del líquido amniótico de origen fetal, se descubrió en estudios que eran viables, y que podían proliferar en cultivo tisular en cantidad suficiente para análisis de cariotipo y es eficaz para identificar deficiencias de enzimas en el líquido amniótico. El mejor momento para hacer la amniocentesis es la decimosexta semana de gestación, aproximadamente cuando el fondo del utero está en el punto medio entre el pubis y el ombligo. Por esa fecha el volumen de líquido es de más o menos 200 ml.

Las indicaciones para repetir la punción son: inadecuado crecimiento celular o para confirmar resultados no concluyentes. La edad de la gestación se precisa en los comienzos con base a los antecedentes menstruales, regularidad de la menstruación y si la mujer consumía anticonceptivos antes de la concepción. Se debe realizar un estudio de ultrasonido antes de la amniocentesis para confirmar la edad de gestación, valorar la posibilidad de un embarazo múltiple, localizar la placenta, valorar la edad de gestación del feto y estimar la posibilidad de otros padecimientos obstétricos importantes.

En el líquido se busca alfa feto-proteína, las células obtenidas básicamente se descamaron del epitelio cutáneo del feto y el amnios pero también hay células fetales de los aparatos gastrointestinal y genitourinario. A las 16 semanas de gestación el 20o/o de estas células son viables. Los riesgos estimados para madre y feto de la amniocentesis en el segundo trimestre de embarazo no exceden de 1 en 200, ésta tiene un índice de precisión de 99.4o/o. (4, 18)

Las indicaciones de amniocentesis para diagnóstico prenatal son anomalías cromosómicas, procreación en las etapas tardías

de la edad de la reproducción, anormalidad cromosómica de un hijo procreado, translocación equilibrada de progenitores portadores, abortos habituales, anomalías congénitas múltiples en hijos anteriores y otras.

7. METODOS DE VISUALIZACION FETAL

A. ULTRASONIDO

Esta técnica por carecer de radiación ionizante es fácil de practicar y se ha vuelto el método básico de visualizar al feto. Las dos técnicas disponibles incluyen el Tipo B de escala gris, que permite definir las estructuras internas y externas; y el ultrasonido cronometrado real que permite la valoración del movimiento fetal.

La ultrasonografía ha llegado a ser un método diagnóstico para la detección de muchas anormalidades fetales, como los defectos del tubo neural en los que nos va a mostrar la lesión como por ejemplo la anencefalia, en la que en la 18ava y 19ava semana el no visualizar la cabeza fetal es patognomónico de anencefalia. También se puede realizar el diagnóstico de anormalidades raquídeas, hidrocefalia, etc.

El polihidramnios y el retardo del crecimiento intrauterino son dos anormalidades prenatales en las que el ultrasonido es el método diagnóstico más indicado.

B. RADIOGRAFIA, AMNIOGRAFIA Y FETOGRAFIA

Son métodos diagnósticos importantes para síndromes con anormalidades esqueléticas, ya que permite visualizar casi todos los huesos tubulares, largos y cortos, clavículas y costillas, generalmente entre las 17 y 19 semanas de gestación, ya que en este tiempo el esqueleto fetal está lo suficientemente osificado.

8. ALFA FETO-PROTEINA

El principal componente proteico del suero fetal y puede

detectarse 30 días después de la concepción en el feto humano. En los comienzos proviene del saco alantoideo, pero poco a poco aumenta la producción hepática, hasta que al final del primer trimestre proviene casi por completo del hígado.

Al parecer la AFP proveniente del saco alantoideo y del hígado son idénticas. La AFP es una glucoproteína que se asemeja a la albúmina, se desconoce su acción pero al nacimiento disminuye rápidamente para ser substituida por albúmina que se transforma en la principal proteína sérica.

El nivel de AFP en el suero fetal aumenta a un máximo entre las 10 y 13 semanas de gestación en las cuales llega a 3 mg. por ml., la cantidad total sigue aumentando hasta la 20 semana estabilizándose hasta la 32 semana momento en que empieza a disminuir.

En el producto a término su concentración es de 5 mg. por 100 ml. y disminuye rápidamente en los primeros días y después con mayor lentitud hasta alcanzar por los 2 años de edad, el nivel del adulto que es de 1 a 2 ng. por ml.

La única situación normal del adulto en que aparecen niveles altos de AFP es en el embarazo, la cual proviene totalmente del feto.

Esta proteína es excretada en la orina del feto, atraviesa la membrana amniótica y se difunde por las membranas fetales hasta la circulación materna. (4, 7)

Los niveles elevados de esta proteína indican una situación anormal en el niño o la adulta no embarazada. En el niño puede estar elevada en la hepatitis neonatal, la tirosinemia o la ataxia telangiectásica. En niños y adultos está elevada en el carcinoma hepático, el hepatoblastoma y los tumores testiculares no seminomatosos y tumores del ovario originados en el saco alantoideo.

La atresia esofágica, duodenal y nefrosis congénita pueden

aumentar los niveles de AFP en líquidos amniótico. Se identificaron anomalías del tubo neural en el segundo trimestre por medición de AFP, no se sabe porqué aumentan estas proteínas en estas anomalías, pero posiblemente sea el resultado del defecto superficial, se ha identificado en la hidrocefalia, pero no es constante. La espina bífida cerrada también puede producir niveles altos de AFP como también el aborto diferido. (7)

La AFP se mide por varias técnicas, incluida la llamada inmunolectroforesis y el radioinmunoanálisis. En un estudio realizado se conoció que no hubo anomalías del tubo neural cuando las mediciones de AFP estuvieron en 5 desviaciones standard o menos, pero sí las presentaban cuando presentaban 5 desviaciones atandard o más. (18)

La contaminación con sangre fetal es la causa más frecuente de que aumenten los niveles de AFP y por eso se realiza la prueba de Kleihauer-Betke, electroforesis o anticuerpos a eritrocitos fetales, la mezcla con 10/o de sangre fetal elevará la AFP a 2 ó 3 desviaciones standar; cuando presentan más de 4 desviaciones standard se debe repetir la amniocentesis en 10 días. (18)

La AFP cruza las membranas fetales, desde el líquido amniótico hasta la circulación de la madre, los niveles de AFP en el suero materno comienzan a aumentar y llegan hasta los niveles normales en la 12 y 14 semana de gestación. El embarazo gemelar, la diabetes sacarina y la incompatibilidad Rh aumentan los niveles de AFP en el suero materno.

La detección de esta proteína en el suero materno es una técnica de detección general, mientras que en el líquido amniótico es una prueba diagnóstica. (4, 7, 18)

AFP NIVELES NORMALES

ESCALA NORMAL (RADIO-INMUNOENSAYO)

SEMANA	LIQ. AMNIOTICO	SUERO MATERNO
12-13	10-25 ug/ml	10-60 ng/ml
14-15	10-35 "	15-70 "
16-17	5-30 "	15-100 "
18-19	5-25 "	20-130 "
20-21	2-20 "	20-150 "
22-26	+ 15 "	20-200 "
27-31	+ 5 "	30-300 "
32-38	- 5 "	20-200 "

9. ACETILCOLINESTERAZA (AChE)

En 1979, Smith y Cols. propusieron que la medición de acetilcolinesteraza podía sugerir la existencia de un DTN, sin que fuera afectado por la contaminación por sangre materna o fetal. (16)

La acetilcolinesteraza es un grupo de isoenzimas localizadas primariamente en las células del cerebro y el sistema nervioso central. Un mínimo de acetilcolinesteraza es secretada por las neuronas hacia el espacio extracelular y luego pasa al líquido cerebroespinal. Las terminaciones nerviosas inmaduras liberan más de esta isoenzima que los tejidos nerviosos maduros.

Al plasma fetal puede filtrarse una moderada cantidad de AChE, pero no llega a alcanzar la circulación de la madre, y en el adulto en general está ausente.

Así, desde el punto de vista de diagnóstico prenatal, la AChE del líquido amniótico puede considerarse como una proteína feto-específica cuyo origen primario está en el líquido cerebroespinal o

terminaciones nerviosas expuestas con una pequeña derivación al plasma fetal. De acuerdo con esta teoría, valores elevados de AchE se van a observar en el onfalocele, muerte intrauterina, anencefalia, pero no en la forma final de nefrosis congénita (todas las condiciones asociadas a elevación de AFP en el líquido amniótico).

La contaminación de la muestra con sangre fetal puede elevar los valores de AchE, no así si la contaminación es con sangre materna. (3)

VALORES DE AchE EN DIFERENTES ENTIDADES

* Valor normal en líquido amniótico	1.30 – 0.07 mU/ml
* Mielo-meningocele cerrado	1.43 – 0.26 mU/ml
* Mielo-meningocele abierto	3.88 – 0.45 mU/ml
* Anencefalia	5.84 – 1.30 mU/ml
* Onfalocele – Síndrome de Turner	3 mU/ml
* Trisomía 21	2 mU/ml
* Nefrosis congénita	1 mU/ml
* Riñón poliquístico	1 MU/ml
* Trisomía 18	1 mu/ml

TRATAMIENTO DE FAMILIAS CON DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

En antecedentes de haber procreado un hijo afectado por un

DTN el riesgo de que un nuevo hijo sufra de nuevo el defecto puede llegar a 50/o, en esta situación se recomienda la amniocentesis con medición de AFP, se hace un ultrasonograma antes para identificar la cabeza fetal, confirmar la edad de gestación e identificar gemelos. Si la AFP persiste en 5 desviaciones standard o más hay que indicar a la embarazada la posibilidad de que el feto tenga una anomalía. Las reacciones falsas negativas pueden llegar a un 100/o en el caso de espina bífida cerrada; la posibilidad de reacción positiva falsa es de 0.10/o.

En resumen, los defectos del tubo neural representan algunas de las malformaciones congénitas más comunes y graves. El aumento de AFP en líquido amniótico no es signo diagnóstico pero indica una anomalía en el feto, sin embargo, el nivel normal no excluye la posibilidad de que ocurra un defecto en el tubo neural. (8)

HIPOTESIS

LAS ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL NO PUEDEN
SER DIAGNOSTICADAS DURANTE EL AMBARAZO

MATERIAL Y METODOS

Los casos fueron obtenidos en la Clínica de Genética del Hospital General San Juan de Dios, y se eligió señoras que poseían el antecedente de un hijo previo con anomalías del tubo neural. Se llevó a cabo estudios prenatales de Alfa-Feto-Proteínas y Ultrasonografía para la detección precoz en el feto de una anomalía de las estudiadas, se esperó el nacimiento de los niños para corroborar los resultados.

PRESENTACION DE CASOS

A. PRIMER CASO

MCSdeM. 24 años, originaria y residente en la capital, casada.

Antecedentes importantes: G:5 P:1 Ab:2 C:1

- 1er. embarazo: (1972) PES, recién nacido anencéfalo con labio leporino, murió al nacer.
- 2do. embarazo: (1974) CSTP por inminencia de ruptura uterina; recién nacido anencéfalo, murió al nacer.
- 3er. embarazo: (1975) Aborto espontáneo teniendo 4 meses de gestación.
- 4to. embarazo: (1977) Aborto espontáneo teniendo 4 meses de gestación.
- 5to. embarazo: (1978) Embarazo de 6 semanas de evolución.

Otros antecedentes de importancia: .-Tío materno tuvo 6 hijos, dos de ellos con anomalías congénitas: 1) labio leporino y microcefalia y 2) anencéfalo. .-Padre alcohólico por períodos regulares.

Embarazo Actual: Se tomó muestras de sangre para investigar: AFP, TORCHS. Se efectuó ultrasonido.

Resultados:

- .- Citomegalovirus (3 pruebas) negativas.
- .- AFP: valores reportados normales para la edad de gestación de la madre.

- .- VDRL: no reactivo
- .- Ultrasonido: realizado a las 15 semanas de gestación: feto de 15.5 semanas de gestación, no se observan anomalías congénitas en feto y placenta

PARTO: Parto distócico simple por aplicación de forceps con indicación de paro en expulsión. Recién nacido no presenta anomalías. Peso: 5.6 libras.

B. SEGUNDO CASO

CGM. 31 años, originaria y residente en la capital, unida.
Antecedentes Obstétricos: G:6 P:2 Ab:3 C:0 L:0

- 1er. embarazo: Aborto espontáneo de 3 meses de gestación.
- 2do. embarazo: PES Recién nacido normal, de 6.12 libras.
- 3er. embarazo: PES Recién nacido anencéfalo, murió al nacer.
- 4to. embarazo: Aborto espontáneo de 4 meses de gestación.
- 5to. embarazo: Aborto espontáneo de 3 meses de gestación.
- 6to. embarazo: Embarazo de 14 semanas de gestación.

No existen otros antecedentes familiares de importancia.

Embarazo actual: Se tomó muestras para investigar AFP, VDRL. Se efectuaron 2 ultrasonogramas.

Resultados:

- .- AFP: valores normales para la edad de gestación de la madre.

- .- VDRL: no reactivo.

- .- Ultrasonograma: En los 2 ultrasonogramas se observó feto sin anomalías congénitas del tubo neural. Placenta normal.

PARTO: Parto eutósico simple, recién nacido normal de 8.4 libras.

C. TERCER CASO

CMF. 21 años, originaria y residente de la capital, casada.
Antecedentes obstétricos: G:3 P:1 Ab:1 C:0

- 1er. embarazo: PES, recién nacido femenino de 6.10 libras, con meningocele dorso-lumbar e hidrocefalia, murió a los 5 meses de edad por complicaciones en la válvula de Holter; además tenía pie equino-varu en ambos miembros inferiores.

- 2do. embarazo: Aborto espontáneo de 3 meses de gestación.

- 3er. embarazo: embarazo de 16.5 semanas.

No existen otros antecedentes de importancia

Embarazo actual: Se tomó muestra de sangre para pruebas de AFP y VDRL. Se efectuó ultrasonograma.

Resultados:

- .- AFP: AFP en suero materno dentro de límites normales para 16.5 semanas de gestación.
- .- VDRL: no reactivo
- .- Ultrasonograma: Feto de 16 semanas de gestación, único. No

se observa anomalías congénitas. Placenta normal.

PARTO: Parto eutócico simple, recién nacido normal de 7.2 libras.

D. CUARTO CASO

LRGZ. 28 años, unida, originaria de San Raymundo y residente en la capital. Antecedentes obstétricos: G:4 P:3 Ab:0 C:0

1er. embarazo: PES, varón, 6.8 libras, murió a los 7 meses por situs inversus.

2do. embarazo: Mortinato de embarazo a término, se ignora la causa.

3er. embarazo: PES, femenino, con meningocele dorsal e hidrocefalia, murió al poco tiempo de nacer, se ignora la causa.

4to. embarazo: embarazo de 13 semanas de gestación.

Embarazo actual: Se tomó muestras de sangre materna a las 14 y 16 semanas para investigar AFP. Se tomó ultrasonograma obstétrico a las 15.5 semanas de gestación. Se hizo prueba de VDRL.

Resultados:

— AFP: AFP de suero materno dentro de límites normales para 14 y 16 semanas de gestación respectivamente.

— VDRL: no reactivo

— Ultrasonograma: Feto único en presentación cefálica. El diámetro biparietal es de 3 cm. lo que corresponde a 15.5 semanas de gestación; no se observa anomalías congénitas del feto o la placenta.

PARTO: PES, recién nacido normal de 7 libras.

ANALISIS

Del análisis de los casos anteriores se observa:

1. Todas las pacientes son multiparas.
2. Sus edades oscilan entre los 21 y 31 años.
3. Todas las pacientes poseían el antecedente obstétrico de un hijo previo con anomalías del tubo neural.
4. Tres de las pacientes estudiadas poseían el antecedente obstétrico de por lo menos un aborto espontáneo de menos de 3 meses de gestación (1o. 2o. y 3er. casos).
5. Solamente una paciente tenía el antecedente familiar (tío materno) de anomalías del tubo neural (primer caso)
6. A todos los casos se les realizó un mínimo de 2 pruebas específicas para el estudio de anomalías del tubo neural en el período prenatal, siendo éstas: AFP y ultrasonografía obstétrica.
7. Los resultados de todas las pruebas efectuadas a los 4 casos fueron negativos.
8. Ninguno de los productos de los 4 casos estudiados presentaron al nacer anomalías del tubo neural ni alguna otra anomalía congénita.

CONCLUSIONES

1. Las anomalías del tubo neural pueden ser diagnosticadas precozmente durante el embarazo si se utilizan las técnicas adecuadas como lo son: AFP y ultrasonografía.
2. La aplicación de las pruebas de detección de anomalías del tubo neural (AFP y Ultrasonografía) no implican riesgos para la madre y/o el feto.
3. Los resultados de las pruebas efectuadas en los 4 casos de estudio fueron exactos en cuanto a la detección de anomalías del tubo neural, lo cual fue corroborado al nacimiento de los niños.

RECOMENDACIONES

1. Efectuar en toda embarazada que consulte a las clínicas de Consulta externa y se encuentre entre las 14 y 20 semanas la prueba de Alfa feto-proteína, como procedimiento de rutina.
2. Efectuar pruebas prenatales para detectar anomalías del tubo neural a toda embarazada que se sospeche que su producto pueda estar afectado.
3. Ampliar el estudio de Acetilcolinesteraza para que pueda ser utilizado como prueba de detección de anomalías del tubo neural en el embarazo.
4. Que los médicos gineco-obstetras se familiaricen con el procedimiento de amniocentesis dirigida en etapa temprana de embarazo.
5. Con el fin de proporcionar un esquema claro y preciso del manejo que debe llevarse a toda embarazada en quien se sospeche pueda tener un niño con anomalías del tubo neural, se ha elaborado el siguiente protocolo:

PROTOCOLO PARA EL ESTUDIO DE PACIENTES QUE SE SOSPECHA PUEDAN TENER UN HIJO CON ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL

Datos generales:

Hospital:

Nombre:

HCL:

Edad:

Fecha:

Antecedentes:

- a. Médicos: (diabetes mellitus, hipertensión, hipo-hipertiroidismo, etc.)
- b. Familiares: (antecedentes de anomalías del tubo neural en la familia de ambos conyuges)
- c. Fármacos: (antecedentes de exposición a drogas, vitaminas, otros).
- d. RX u otra radiación.
- e. Exposición a insecticidas y/o hidrocarburos.
- f. Obstétricos: Menarquia: G: P: Ab: C: L:
Hijos vivos: Hijos muertos FUR:

Historia de cada embarazo:

Estudio:

.-VDRL

*Indicación:

*Resultado:

*Tratamiento:

.-AFP

*Indicación:

*Resultado:

*Tratamiento:

Ultrasonido

*Indicación:

*Resultado:

*Tratamiento:

.-Amniocentesis

*Indicación:

*Resultado:

*Tratamiento:

Parto

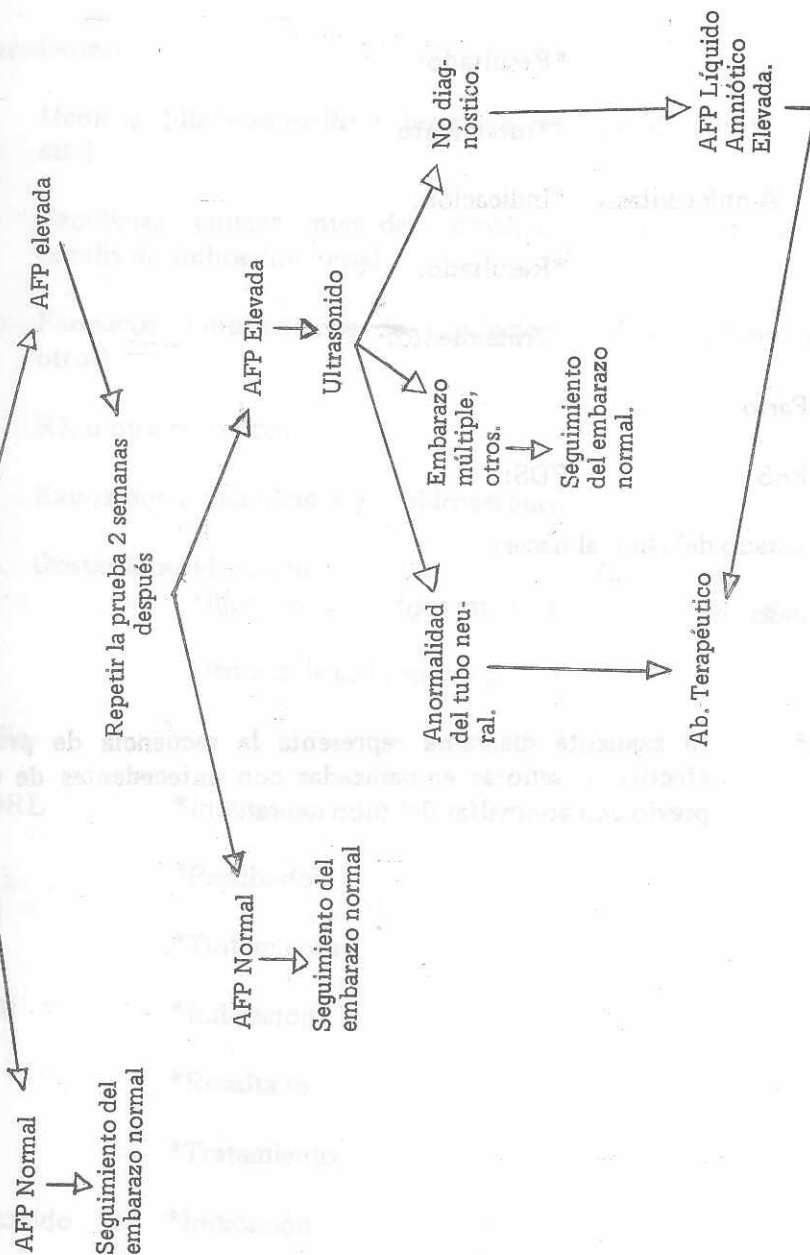
PES:

PDS:

Estado del Niño al nacer:

Peso:

6. El siguiente diagrama representa la secuencia de pruebas a efectuar a señoras embarazadas con antecedentes de un hijo previo con anomalías del tubo neural:



BIBLIOGRAFIA

1. Brock, David J y Cols.
Significance of elevated mid-trimester maternal plasma AFP
Lancet 1 (8129) 1281 junio 1979.
2. Cuckle, Howard
Screening for neural tube defects
Lancet 1980; 1 (8168) 600
3. Chubb, W.
Amniotic fluid acetylcholinesterase
Lancet agosto 1980; 2 (8191) 407-8
4. Genética Médica
Clínicas Pediátricas de Norteamérica Vol. III
Ed. Interamericana 1978 pags: 598-604 y 610-36
5. Goldstein, G.
Neural Tube Defects and renal anomalies in a child with fetal alcohol syndrome
Journal of Pediatrics 93:636, 1978
6. Ingraham, F. D. y H. W. Scott

Spina Bifida and Craniun Bifidum

New England J. Med. 229:108, 1943

7. Kjess, B y Cols.
Origin of maternal serum AFP
Lancet 1979: 2 (8150): 999-1000
8. Langman, Jan
Embriología Médica. 2a. ed.
México: Ed. Interamericana 1972 pags: 261-299
9. Lorber, J.
Estudio Sistemático en niños con Mielocele y Encefalocele
Arch. Dis. Childh 1969 381-89
10. MacNab, R. A.
Spina Bifida: Recent Advances in Pediatrics
Londres, 1968 pag: 201-13
11. Morris, Gil
Neural Tube Defects: towards prevention and understanding
Nature 1980 marzo 13; 284 (5752): 121-2
12. Norman, A. P.

Anormalidades congénitas de la infancia

España: Ed. Toray 1965 pag: 25-98

13. Patten, Bradley M.
Embriología Humana 5a. ed.
Argentina: Ed. Ateneo 1969 pag: 200-4
14. Petero, Gerd
Neuropatología Clínica 1a. ed.
España: Ed. Toray 1974 pag: 291-310
15. Renwick, James H.
Neural Tube Defects (NTD) and HLA
Lancet 1 (8126) 1148 mayo 1979
16. Smith, A.D. y Cols.
Amniotic fluid acetylcolinesteraza as a possible diagnostic test
for neural-tube defects in early pregnancy
Lancet 1979; 1: 685-8
17. Sterling K. Claren
Neural Tube Defects and fetal alcohol syndrome
The journal or pediatrics 95 (2) 328 agosto 1979

Prenatal diagnosis of neural tube defects

American J. Obstet. Gynecol 1980 junio 15;137 (4): 481-5

Br.

Miriam Lucrecia Castillo Morales

Dr.

Dr. Rolando Figueroa A.

Dr.

Revisor.

Dr. Julio R. Cabrera V.

Dr.

Director de Fase III

Dr. Carlos Waldheim

Dr.

Secretario

Dr. Raul A. Castillo

Vo. Bo.

Dr.

Decano.

Dr. Rolando Castillo Montalvo