

DEFECT COMPLEX DE TUB NEURAL – NEURAL TUBE DEFECT (NTDS)

conf. univ. dr. *Marius Moga*, dr. *Ramona Spulber*,
dr. *Boglarka Balint*, dr. *Ioana Vasile*, as.univ.dr. *Nicușor Bâgiu*
Universitatea Transilvania, Facultatea de Medicină Brașov

Abstract:

After cardiac anomalies, NTDs are the most common birth defect, with a general prevalence of 1-5 per 1000 births. NTDs are characterized by incomplete closure of the embryonic neural tube, which causes incomplete development of the spine and spinal cord in intrauterine 3-4 week. The most common NTDs are anencephaly, encephalocele and spina bifida.

While different types of problems that anencephaly, resulting in neonatal death, birth or shortly thereafter, in the case of spina bifida, the survival rate is usually bigger, despite severe disabilities (varying degrees of paralysis).

Along with genetic risk, environmental factors have an overwhelming importance in the development of NTDs. Administration of folic acid in pre-pregnancy periode and adequate prenatal diagnosis – MSAFP and ultrasonography - reduce the incidence at birth of neural tube defects by up to 60-95 %.

We present a recent case study about a complex NTD.

Key-words: neural tube defects, pregnancy, prevention, diagnosis

Abord teoretic*Definiție. Epidemiologie.*

Acrania reprezintă absența cutiei craniene și include 2 subtipuri - exencefalia (protruzia encefalului prin defectul osos cranian, cu degenerarea ulterioară a acestuia) și anencefalia ce se caracterizează prin absența completă sau parțială a cutiei craniene și a emisferelor cerebrale. Incidența anencefaliei, variabilă pe regiuni geografice, este de aproximativ 1:1000 de nașteri [1].

Encefalocelul este caracterizat de protruzia exterioră printr-un defect de osificare a structurilor intracraniene. Structura herniată poate fi meninge (meningocel) sau poate fi meninge împreună cu țesut cerebral (encefalomeningocel).

Spina bifida este un defect de închidere osos la nivelul coloanei vertebrale. Defectul poate fi acoperit de tegument (spina bifida occulta) sau poate fi asociat cu sac protruziv (spina bifida chistică). Sacul herniat poate conține meninge și lichid cefalorahidian (meningocel), sau poate conține elemente ale măduvei spinării și elemente nervoase (mielomeningocel). Mieloschizis apare când defectul nu este acoperit de tegument și astfel conținutul comunică spre exterior.

Etiopatogenie. Embrionul uman trece prin 23 etape de dezvoltare după concepție, fiecare din aceste etape durând aproximativ 2-3 zile. Neurulația primară permite apariția de

structuri nervoase primordiale de aspectul unui tub, ce vor genera creierul și măduva spinării. Neurulația secundară se referă la formarea mai în detaliu a măduvei spinării, rezultând regiunile lombare și sacrate. Placa neuronală este formată în etapa 8 (zilele 17-19), fuziunea pliurilor neuronale are loc în etapa 10 (zilele 22-23). Orice întrerupere în timpul etapelor 8-10 poate provoca craniorachischizis, cea mai severă formă de defect de tub neural (NTD). În etapa a 11-a (23-26 zile) are loc închiderea neuroporului rostral. Eșecul acestei închideri are ca rezultat anencefalia. Mielomeningocelul este un rezultat de perturbare a etapei celei de-a 12-a etape (zilele 26-30), respectiv închiderea neuroporului caudal. Orice perturbare a neurulației peste ziua a 26-a este puțin probabil să provoace un NTD de tipul mielomeningocelului [2, 3, 6].

NTDs au origine multifactorială [8]. Au fost evaluați câțiva factori de risc implicați în etiologia defectelor de tub neural la animale și la om, aceștia fiind: hipertermia, statutul economic scăzut, anticonvulsivantele, antihistaminicele, sulfamidele, deficitul nutrițional, alcoolismul, lipsa dispensarizării sarcinii [9]. Anticonvulsivantele pe parcursul sarcinii au un risc de 1-2% pentru NTDs. Medicamentele cu efect teratogen (carbamazepina, acidul valproic) prezintă ca mecanism posibil antagonizarea acidului folic. Prin urmare, gravidele nu trebuie să folosească anticonvulsivante în perioada de morfogeneză maximă a fătului, iar femeile care

iau totuși medicamente anticonvulsivante în timpul sarcinii trebuie să primească obligatoriu și acid folic. Aceste paciente trebuie să urmeze screeningul serologic prenatal (dozarea AFP).

Variațiile de rasă, climatice și geografice par să influențeze incidența NTDs. Dacă părinții au un copil cu orice defect de închidere a TN, există un risc de recurență de 3% la o sarcină următoare. Studiile efectuate (SUA, Anglia, Țara Galilor) susțin că rudele colaterale ale indivizilor afectați de NTD sunt, de asemenea, expuse la o creștere a riscului de a avea copii afectați.

Diagnosticul prenatal pentru depistarea NTDs este indicat, disponibil și foarte util. Acesta cuprinde testul serologic (determinarea alfa-fetoproteinei în serul sanguin matern MSAFP) și ecografia (de prim trimestru sau de trimestru 2). Aceste 2 examinări paraclinice au dus la scăderea cu până la 95% a NTD (Moga și col.). Problema mare pentru țara noastră a rămas însă adresabilitatea și accesibilitatea gravidelor la acest instrument excelent de monitorizare a sarcinii care este diagnosticul prenatal.

În mod normal MSAFP este crescută în serul sanguin fetal, în concentrații moderate în lichidul amniotic și în concentrații joase în serul sanguin matern. Când fătul are un defect de închidere a tubului neural, nivelurile de MSAFP în lichidul amniotic și serul matern sunt crescute semnificativ. O variantă de conduită în ceea ce privește depistarea NTDs poate fi următoarea: dacă MSAFP este crescută, se va utiliza ecografia pentru localizarea „defectului”. Dincolo de serologia mamei care poate îmbrăca și aspectul de triplu test (MSAFP+ β HCG+Estriol neconjugal), trebuie spus că o examinare ecografică cu sondă vaginală în săptămânile 10-13 de sarcină permite o bună evaluare a tubului neural. Dacă sonda vaginală nu este disponibilă, atunci ecografia cu sondă abdominală în trimestrul II de sarcină va surprinde cu siguranță NTDs [5, 7].

Pentru diagnosticul NTDs, mai poate fi utilizată amniocenteza, cu dozarea concentrației de AFP. Este probabil o exagerare această investigație paraclinică invazivă, cu risc, în scopul depistării NTDs.

S-a reușit pe parcursul anilor și o „probă terapeutică”: Medical Research Council din Marea Britanie a efectuat un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, multicentric pentru a

determina dacă administrarea de multivitamine sau acid folic (4 mg/zi) la femeile care au născut anterior copii cu defecte de tub neural ar putea reduce rata de recurență. Au fost randomizate 4 grupuri: un grup a primit multivitamine, un grup a primit acid folic, al treilea grup a primit atât multivitamine cât și acid folic, iar al patrulea grup nu a primit nimic [4]. Un efect semnificativ de protecție a fost observat la grupul care au primit acid folic, comparativ cu grupul care nu a primit. Multivitaminele singure nu au avut efect semnificativ de protecție. Ingestia de acid folic în perioada periconcepțională a împiedicat recurențele de defecte de tub neural cu o valoare statistic estimată de 72%. Actualmente se discută dacă doza de Acid folic să fie 0,5 sau peste 0,5 mg/zi (0,5-1 mg/zi).

Mecanismul exact prin care acidul folic este protectiv este neclar. Bjorkland a emis ipoteza că acidul folic furnizează grupul metil utilizat pentru metilarea posttranslațională de către arginină și histidină în domeniile de formare ale citoscheletului, mai ales în regiunea țesutului neural.

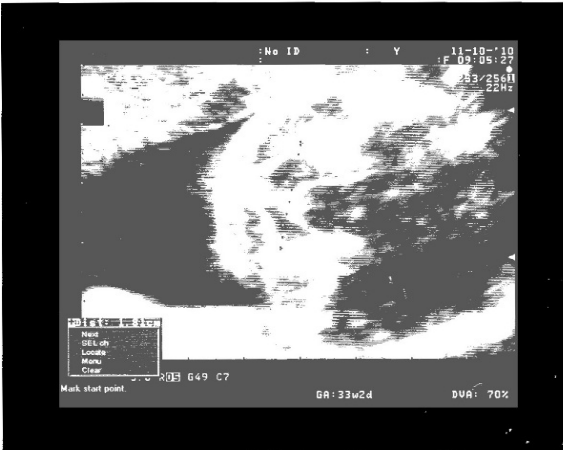
Prezentare de caz

N.R., primipară cu vârsta de 30 ani, fără antecedente heredo-colaterale importante, cu condiții de viață și muncă corespunzătoare, nefumătoare și neconsumatoare (nici măcar ocazional) de alcool, cu sarcină dispensarizată corect de medicul de familie. Nu a fost identificat nici un factor de mediu cu potențial impact asupra dezvoltării intrauterine.

Pacienta nu a efectuat nici o ecografie de prim trimestru și nici bi-testul sau triplul test (teste paraclinice predictive pentru anomalii genetice sau de dezvoltare ce asociază serologie sanguină și măsurători ecografice). Examinările paraclinice de la luarea în evidență a gravidei au fost în limite normale. Nu a efectuat decât o ecografie abdominală pentru confirmarea sarcinii la 7 săptămâni de amenoree. A urmat tratament cu vitamine și acid folic începând din săptămâna 5 de sarcină.

O primă consultație prenatală la medicul specialist obstetrician în săptămâna 17 de sarcină a permis depistarea ecografică a NTD complexă și anume: spina bifida aperta toracolombară cu mielomeningocel voluminos (defect major de închidere a tubului neural), cifo-

scolioză severă a coloanei vertebrale; hidrocefalie severă cu distorsiune arhitecturală majoră a structurilor cerebrale. Sunt sugestive pentru diagnostic și înțelegere imaginile ecografice (sondă abdominală) de mai jos:



Figurile 1, 2, 3 – imagini ecografice

Întrucât această anomalie fetală majoră este incompatibilă cu un făt viabil, existând în același timp și posibilitatea morții intrauterine a fătului, se decide întreruperea cursului sarcinii. La aproximativ 20 de săptămâni de sarcină se practică operația mica cezariană pentru

extragerea produsului de concepție malformat, manevrele de declanșare a avortului rămânând fără succes.

Confirmarea întregii patologii nu putea lipsi, imaginea macroscopică de la examenul anatomo-patologic efectuat după extragerea fătului fiind de asemenea sugestivă:



Figura 4- imagine anatomo-patologică - macroscopică

Concluzii

Având în vedere studiile teoretice și de caz privind defectele de tub neural, precum și circumstanțele stabilite în cazul studiat de noi, putem să concluzionăm următoarele:

Cu toate că descendența genetică, patologia asociată și stilul de viață nu o încadrau în categoria de risc, totuși pacienta s-a expus riscului de apariție a NTDs prin faptul că nu a avut nici o consultație preconcepțională care să permită eventual administrarea profilactică de Acid folic în stadiu preconcepțional. Toată literatura internațională susține administrarea de Acid folic în stadiu preconcepțional și 26 de zile postconcepțional ca factor de protecție împotriva apariției NTDs. În cazul de față, pacienta a urmat tratamentul vitaminic și a acidului folic abia după ziua 35 de sarcină expunându-se astfel riscului de apariție a NTDs.

După cum reiese din articol, prevenția defectelor de tub neural cu Acid folic nu are rost să continue mai mult de 10-12 săptămâni de sarcină, când structurile cerebrale și scheletale se află într-o fază avansată de dezvoltare. În context, reiese că administrarea de Acid folic pe întreaga durată a sarcinii sau variante – să spunem până la 20 de săptămâni de sarcină sunt inutile.

Alt factor de risc, relativ de această dată, și doar pentru menținerea situației malformative

intrauterine, a fost reprezentat de lipsa consultației prenatale specializate:

- ne-efectuarea screening-ului serologic pentru MSAFP,
- ne-efectuarea nici unei ecografii vaginale în primele 13 săptămâni de sarcină,
- ne-efectuarea triplului test în săptămânile 15-19 de sarcină.

Bibliografie

1. Burton B.K. – Recurrence, risk for congenital hydrocephalus. Clin Genet, 1979;
2. Carter C.O., Evans K.A., Till K. – Spinal dysraphism. Genetic relation to neural tube malformations. J Med Genet, 1976;
3. Greene N. D. E., Stanier P., Copp A. J. Genetics of human neural tube defects. [Review]. 2009, Human Molecular Genetics;
4. Lancet - Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group, 1991 Jul 20
5. Moga M., Pelinescu-Onciu D. - Diagnosticul prenatal al malformațiilor genetice. În Obstetrică –Ginecologie, sub red. Moga M., Ed. Universității Transilvania, 2010, pag.29-33.
6. Oppenheimer S. - Neural tube defects, NY, Informa 2007;
7. Paladini D., Volpe P.,- Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies, 2007 Informa UK Ltd;
8. Suarez L., Felkner M., Brender J. D., Canfield M., Hendricks K. - Maternal exposures to cigarette smoke, alcohol, and street drugs and neural tube defect occurrence in offspring. Maternal and Child Health Journal; 2008.
9. Wynne-Davies R. – Congenital vertebral anomalies. Etiology and relationship to spina bifida cystica. J Med Genet, 1975.