

# Características epidemiológicas, preventivas y metabólicas de los defectos del tubo neural en la isla de Mallorca

Se han estudiado los defectos del tubo neural (DTNs) en Mallorca por medio de tres investigaciones que cubren diferentes aspectos de estas enfermedades:

1.- Epidemiológico: la prevalencia total de DTNs obtenida para la década 1990-99 es de 1,32‰, cifra muy similar a la del registro de base poblacional de Asturias que, a su vez, es el tercero del EUROCAT (European Registration of Congenital Anomalies and Twins) con mayor prevalencia. El diagnóstico prenatal de los DTNs se ha perfeccionado progresivamente a partir de 1980 (mayor proporción de detecciones prenatales, mayor precocidad). Al igual que en otras poblaciones europeas, la detección prenatal de anencefalias supera a la de espinas bífidas y la sensibilidad de la ecografía mejora si va dirigida por alfafetoproteína en suero materno. La implantación, en 1993, del cribado bioquímico en el segundo trimestre gestacional se ha traducido en un incremento significativo de proporción de interrupciones voluntarias de embarazo de espinas bífidas para el sexenio 94-99 frente al cuatrienio 90-93. El aborto inducido es una maniobra aceptada en nuestro medio para el manejo de todas las modalidades de DTNs y nos sitúa en unos niveles medios-altos con respecto a los registros integrados en el EUROCAT. Las características clínico-epidemiológicas de los DTNs de nuestra casuística reproducen las documentadas en la bibliografía médica, esto es, los puntos de cierre afectados más frecuentemente son el  $2 \pm 4$  y el 1 y/o 5; el síndrome de Meckel-Gruber es el más prevalente entre los DTNs sindrómicos; la trisomía 18 es la aneuploidía más habitualmente asociada a estas anomalías; la afectación del sexo femenino es predominante; los DTNs son más comunes entre embarazos múltiples; y los defectos asociados suelen ser cardiopatías, nefropatías y anomalías digestivas. Por otra parte, no hemos constatado diferencias con respecto a la condición socioeconómica de los progenitores de los DTNs al compararlos con la de los progenitores de los nacidos vivos en Mallorca durante lapsos temporales equivalentes.

2.- Preventivo: se ha evaluado la toma de suplementos farmacológicos con folatos entre las puérperas atendidas en el Hospital Son Dureta (centro de referencia balear) durante el segundo trimestre de 1998 y el bimestre abril-mayo de 2002. Aunque hemos objetivado un incremento en cantidad y calidad del consumo de folatos en los últimos años, esta mejora no ha sido suficiente como para repercutir sobre nuestras cifras de prevalencia total de DTNs. Nuestras proporciones de prevenciones primarias periconcepcionales correctas (3% en 1998 y 13% en 2002) son muy inferiores a las de otros países occidentales. La nacionalidad/etnia y la realización de la consulta preconcepcional son variables explicativas independientes del uso periconcepcional de folatos en nuestro estudio del año 2002 según la regresión logística.

3.- Metabólico: la comparación entre 53 madres de DTNs en edad fértil no vinculados ni a síndromes, ni a secuencias ni a asociaciones de alta frecuencia y 184 controles madres de hijos sanos ha mostrado las siguientes diferencias estadísticamente significativas: concentraciones de homocisteína total menores para los casos aunque la mediana de la diferencia fue escasa (en torno a 1  $\mu\text{mol/L}$ ), cocientes entre la cisteína y la homocisteína totales (índice de transulfuración) superiores y niveles de folato sérico inferiores entre los casos. Los hallazgos mencionados con respecto a los aminotioles se interpretan como consecuencia de la hiperactividad de la cistationina  $\beta$ -sintetasa. Por otra parte, no hemos identificado cambios significativos con respecto a las concentraciones de cobalamina y a la presencia del polimorfismo C677T.

Neural tube defects (NTDs) have been studied by means of three distinct research works which include the following approaches:

1.- Epidemiological: we have documented a total prevalence of 1.32‰ during the 1990-99 period, similar to Asturian population-based registry, which is the third highest total prevalence among EUROCAT (European Registration of Congenital Anomalies and Twins) members. Prenatal diagnosis has been improved progressively from 1980 on (higher rate of prenatal detection, earlier diagnosis). In the same way as other European populations, prenatal detection of anencephalies surpasses to that of myelomeningoceles and sensitivity of ultrasound imaging increases if it is guided by maternal serum alpha-fetoprotein measurement. The introduction of second trimester biochemical screening, in 1993, has occasioned a significant increase in rate of terminations for spina bifida for 1994-99 versus 1990-93. Induced abortion is an accepted method in Majorca for the management of all types of DTNs and places us above average with reference to registries members of EUROCAT. Clinical-epidemiological traits of our NTDs are similar to the ones reported in the medical literature, this is, closure points more frequently involved are:  $2 \pm 4$  and 1 and/or 5; Meckel-Gruber syndrome is the commonest among syndromic NTDs; trisomy 18 is the most prevalent aneuploidy associated to these anomalies; female are predominantly affected; NTDs are commoner among multiple pregnancies; associated anomalies are usually located in cardiovascular, genitourinary and digestive systems. On the other hand, differences have not been shown with respect to social status of parents of NTDs when being compared to parents of live births in Majorca during equivalent periods.

2.- Preventive: pharmacological supplementation with folates has been assessed among puerperae attended in Hospital Son Dureta (reference hospital for Balearic Islands) during second trimester of 1998 and April-May of 2002. Although a qualitative and quantitative increase in folate consumption has been evidenced, this improvement does not suffice to affect our figures of total prevalence. Our proportions of adequate periconceptional primary preventions (3% in 1998 and 13% in 2002) are much lower than others from Western countries. Nationality and the accomplishment of preconceptional counselling are independent predictors of periconceptional usage of folates in our study of 2002 according to logistic regression.

3.- Metabolic: comparison between 53 mothers of NTDs of child-bearing age which were neither syndromic nor associated to amniotic band disruption

syndrome, or chromosome abnormalities and 184 controls who were mothers of healthy children has shown the following significant differences: levels of total homocysteine lower for cases, although median of difference was small (around 1  $\mu\text{mol/L}$ ), ratios between total cysteine and homocysteine (transsulfuration index) higher and lower concentrations of serum folate among cases. The aforementioned findings about aminothiols are interpreted as a consequence of cystathionine- $\beta$ -synthase hyperactivity. On the other hand, significant changes related to levels of cobalamin or polymorphism C677T have not been identified.