



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESI DOCTORAL

---

**NIVELL NEUROLÒGIC PRENATAL  
EN FETUS AFECTES DE  
MIELOMENINGOCELE SOTMESOS  
A CIRURGIA INTRAÚTER**

---

**AUTORA**

Anna Maroto González

**DIRECTORA**

Dra. Elena Carreras Moratonas

**TUTOR**

Dr. Félix Castillo Salinas

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i Medicina Preventiva

Facultat de Medicina

Barcelona, 2017



**La Dra. Elena Carreras Moratonas**

Cap del servei d'Obstetrícia i Ginecologia i Coordinadora Mèdica d'Endocrinologia Reproductiva de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Certifica:

Que Anna Maroto González ha realitzat els estudis recollits a la tesi doctoral amb el títol: "Nivell neurològic prenatal en fetus afectes de mielomeningocele sotmesos a cirurgia intraúter", sota la seva direcció, per a l'obtenció del grau de Doctor en Medicina, segons la normativa vigent. Els estudis mencionats es troben en condicions de ser defensats per l'aspirant.

Dra. Elena Carreras Moratonas

Barcelona, 16 de Juny del 2017



Als meus pares,  
a l'Albert,  
a l'Iris



# Índex

I. AGRAÏMENTS.....	11
II. SIGLES I ABREVIATURES .....	15
III. ÍNDEX DE FIGURES.....	17
IV. ÍNDEX DE TAULES .....	19
1. Introducció .....	21
1.1. Definicions.....	23
1.2. Epidemiologia .....	26
1.3. Embriologia.....	28
1.4. Etiologia.....	32
1.5. Prevenció primària dels defectes del tub neural .....	35
1.6. Fisiopatogènia del mielomeningocele.....	39
1.7. Diagnòstic prenatal de l'espina bífida .....	45
1.8. Pronòstic del mielomeningocele .....	53
1.9. Reparació prenatal del mielomeningocele.....	57
2. Justificació de l'estudi .....	61
3. Hipòtesi.....	65
4. Objectius .....	69
4.1. Objectiu primari .....	71
4.2. Objectius secundaris.....	71
5. Subjectes i mètodes.....	73
5.1. Disseny de l'estudi .....	75



5.2. Participants.....	75
5.3. Criteris d'inclusió .....	76
5.4. Criteris d'exclusió.....	76
5.5. Variables d'estudi .....	77
5.6. Valoració prèvia a la intervenció prenatal del mielomeningocele ..	78
5.6.1. Nivell anatòmic.....	78
5.6.2. Nivell neurològic prenatal .....	79
5.6.3. Altres mesures ecogràfiques .....	80
5.6.4. Exploracions complementàries .....	81
5.7. Cirurgia prenatal del mielomenigocele .....	82
5.7.1. Control intraoperatori.....	82
5.7.2. Control postoperatori immediat.....	83
5.8. Valoració posterior a la reparació prenatal del mielomeningocele.	84
5.9. Valoració postnatal del nivell neurològic .....	85
5.10. Estudi de reproductibilitat inter- i intraobservador.....	86
5.10.1. Variables d'estudi .....	86
5.10.2. Observadors .....	86
5.11. Recollida de dades.....	88
5.12. Anàlisi estadística.....	88
5.13. Aspectes ètics .....	89
6. Resultats .....	91
6.1. Característiques de la població.....	93
6.1.1. Característiques demogràfiques.....	95
6.1.2. Característiques ecogràfiques.....	96
6.2. Resultats de l'estudi prenatal previ a la cirurgia.....	97
6.3. Anàlisi dels resultats del nivell anatòmic del mielomeningocele.....	98
6.4. Reparació prenatal del mielomeningocele.....	98
6.5. Seguiment postquirúrgic .....	99
6.6. Anàlisi dels resultats del nivell neurològic prenatal .....	99
6.7. Anàlisi dels resultats del nivell neurològic de lesió postnatal .....	100

6.8. Correlació entre les exploracions prenatales i postnatales .....	101
6.9. Evolució postnatal dels nadons sotmesos a cirurgia prenatal del mielomenigocele.....	103
6.10. Estudi de reproductibilitat.....	104
6.10.1. Característiques de la mostra de l'estudi de reproductibilitat	104
6.10.2. Variabilitat inter- i intraobservador .....	105
a) Variabilitat interobservador .....	105
b) Variabilitat intraobservador .....	107
6.10.3. Procés d'aprenentatge del segon observador .....	107
6.10.4. Comparació de les variables fetals .....	108
7. Discussió.....	109
8. Limitacions de l'estudi .....	125
9. Conclusions .....	129
10. Bibliografia.....	133
11. Annexes .....	149
11.1. Annex 1: Treballs publicats .....	151
11.1.1. Treball 1 .....	151
11.1.2. Treball 2.....	159
11.2. Annex 2: Consentiment informat .....	167
11.3. Annex 3: Aprovació del comitè d'ètica .....	171



## I. AGRAÏMENTS

---

A la Dra. Elena Carreras, per haver confiat en mi des de l'inici, per haver-me donat l'oportunitat de formar part del seu equip, per haver-me ensenyat tant, no només en els camps de la medicina materno-fetal sinó també sobre el tracte amb les persones i per haver-me ajudat a trobar el meu camí.

A la Dra. Ampar Cuxart, per haver-me transmès la seva passió per l'espina bífida i per haver-me deixat aprendre al seu costat. També agraeixo de tot cor la seva gran ajuda en la cerca de recursos per poder seguir amb aquest projecte de recerca.

A la Dra. Silvia Arévalo i la Dra. Carlota Rodó, per haver estat mestres, companyes i amigues durant aquests anys a l'hospital.

A la Dra. Tamara Illescas, per utilitzar la seva gran experiència per guiar-me dins el món de la recerca, per senyalar-me el camí per finalitzar el projecte i per la seva valuosa ajuda en la publicació dels articles.

A la Dra. Aina Ruiz, per haver estat una companya excel·lent i haver fet dels moments d'estrès, moments divertits per recordar.

A la Dra. Mar Meléndez, per haver estat una gran companya de recerca i de viatges, per ensenyar-me, ajudar-me i integrar-me a la consulta sense ser rehabilitadora.

A tots els companys de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron per haver-me ajudat aportant coneixements, recollint dades, i avisant-me perquè no em perdés cap detall.

A totes les gestants, a les seves parelles i als seus nens i nenes que formen part d'aquesta tesi, per la seva col·laboració constant. Ells m'han ajudat a entendre la vida amb espina bífida.

Al Dr. Joan Meléndez, per haver-me ajudat a compaginar la feina amb l'elaboració d'aquesta tesi durant els últims anys.

Als meus companys de l'Hospital Santa Caterina, per haver estat pendents, pel seu interès i els ànims que m'han transmès.

A la Dra. Elena Álvarez, al Dr. Eduard Sala i als companys de l'Hospital Dr Josep Trueta pel seu suport i comprensió durant els últims mesos de l'elaboració d'aquest treball.

A la Mariona, pels seus valuosos consells, pels ànims, pel suport i per la seva paciència per resoldre dubtes d'última hora.

A l'Ariadna, per la seva predisposició incondicional a donar-me un cop de mà i per fer que al final tot quedi lligat.

A la Bibiana i a l'Anna Pallisera per haver-me escoltat i per haver-me aixecat els ànims en els moments de decaïment.

A tots els amics que han estat pendents durant aquest temps, que m'han escoltat, animat i acompanyat al llarg d'aquests anys. En especial vull donar les gràcies a l'Estel, a en Marc, a la Gemma i a en Jordi per fer-nos costat durant aquests últims mesos tan intensos, a mi i, sobretot, a l'Albert i a l'Iris.

Als meus germans, l'Albert i l'Andreu, per ser-hi sempre, des d'aquí o des de la distància i acompanyar-me en la cerca dels meus somnis.

Als meus pares, en Santi i la Maria, per recolzar-me en tot moment, sigui quin sigui projecte al que decideixo embrancar-me. Per la seva predisposició a ajudar-me i aplanar-me el camí perquè pugui aconseguir sempre els meus objectius.

A la resta de la família, pels ànims, l'interès i el suport durant aquest temps.

A la petita Iris, perquè sense saber-ho m'ha donat ànims per acabar aquesta tesi i amb qui ben aviat recuperarem aquest temps.

Finalment vull donar les gràcies a l'Albert, el meu amor i el meu amic, sense la seva comprensió, paciència i recolzament sense límit això no hagués estat possible.



## II. SIGLES I ABREVIATURES

---

1-5-MTHF	1-5-Metiltetrahidrofolat
2D	2 dimensions
3D	3 dimensions
ADN	Àcid desoxiribonuclèic
AFO	<i>Ankle foot orthosis</i>
AFP	Alfafetoproteïna
CHOP	<i>Children's Hospital of Philadelphia</i>
DTN	Defectes del tub neural
EG	Edat gestacional
ES	Error estàndard
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IC	Interval de confiança
ILE	Interrupció legal de la gestació
IMC	Índex de massa corporal
KAFO	<i>Knee ankle foot orthosis</i>
Kg	Kilograms
LCR	Líquid cefaloraquidi
mg	Mil·ligrams
mm	Mil·límetres
MMC	Mielomeningocele
MOMS	<i>Management of Myelomeningocele Study</i>
MRC	<i>Medical Research Council</i>
MTHFR	Metiltetrahidrofolat reductasa
NA	No aplicable
nM	Nanomolar
O1	Primer observador
O2	Segon observador
OMS	Organització Mundial de la Salut
QF-PCR	<i>Quantitative fluorescent polymerase chain reaction</i>
RM	Ressonància magnètica



TI	Translucidesa intracranial
TN	Translucidesa nucal
UCOI	Unitat de cures obstètriques intermèdies
V1	Primera volta d'observació de vídeos
V2	Segona volta d'observació de vídeos
VOUS	<i>Variants of uncertain significance</i>
Vs	<i>Versus</i>
wk	Índex de kappa ponderat
µg	Micrograms

### III. ÍNDEX DE FIGURES

---

<b>Figura 1.</b> Mielomeningocele .....	24
<b>Figura 2.</b> Mielocele.....	25
<b>Figura 3.</b> Meningocele.....	26
<b>Figura 4.</b> Embrió durant la fase de neurulació.....	29
<b>Figura 5.</b> Onades de tancament durant el procés de neurulació primària	30
<b>Figura 6.</b> Etiopatogènia de la malformació d'Arnold-Chiari II.....	42
<b>Figura 7.</b> Signes ecogràfics fetals de la Malformació d'Arnold-Chiari II.....	46
<b>Figura 8.</b> Imatge ecogràfica d'un defecte del tub neural fetal en un pla longitudinal.....	47
<b>Figura 9.</b> Imatge ecogràfica 3D de la columna d'un fetus afecte de MMC de 21 setmanes de gestació .....	48
<b>Figura 10.</b> Visió recomanada per l'estudi del nivell neurològic de lesió, en un pla sagital de les extremitats inferiors amb la cara anterior en direcció a la sonda ecogràfica .....	79
<b>Figura 11.</b> Mesura ecogràfica de l'atri del ventricle lateral en fetus afecte de MMC .....	81
<b>Figura 12.</b> Reparació intraúter del mielomeningocele.....	83
<b>Figura 13.</b> Imatge ecogràfica prenatal de la cobertura del defecte vertebral després de la reparació intraúter, en un pla axial i en un pla sagital .....	84
<b>Figura 14.</b> Diagrama sobre la inclusió de les gestants als diferents grups terapèutics.....	94
<b>Figura 15.</b> Distribució del casos de mielomeningocele segons la decisió de la gestant després de l'assessorament .....	94



## IV. ÍNDEX DE TAULES

---

<b>Taula 1.</b> Nivell neurològic i pronòstic de deambulació segons la funció del múscul guia.....	55
<b>Taula 2.</b> Dades demogràfiques de les gestants portadores de fetus afectes de MMC.....	95
<b>Taula 3.</b> Troballes ecogràfiques de la primera exploració dels fetus afectes de MMC a la Unitat de Medicina Fetal .....	97
<b>Taula 4.</b> Nivells neurològics de lesió en fetus / nounats amb MMC operats intraúter .....	101
<b>Taula 5.</b> Característiques dels casos amb espina bífida que no van realitzar cirurgia prenatal i dels casos els pares dels quals no van optar per la interrupció de la gestació al moment del diagnòstic .....	103
<b>Taula 6.</b> Resultats motors dels infants amb una marxa independent establerta .....	104
<b>Taula 7.</b> Dades crues de les exploracions registrades i avaluades pels dos observadors.....	106
<b>Taula 8.</b> Anàlisi estadística dels nivells neurològics assignats després de visualitzar les gravacions de les exploracions ecogràfiques: concordança entre els dos observadors i respecte la valoració de l'expert.....	107



# 1. Introducció

---



## 1.1. Definicions

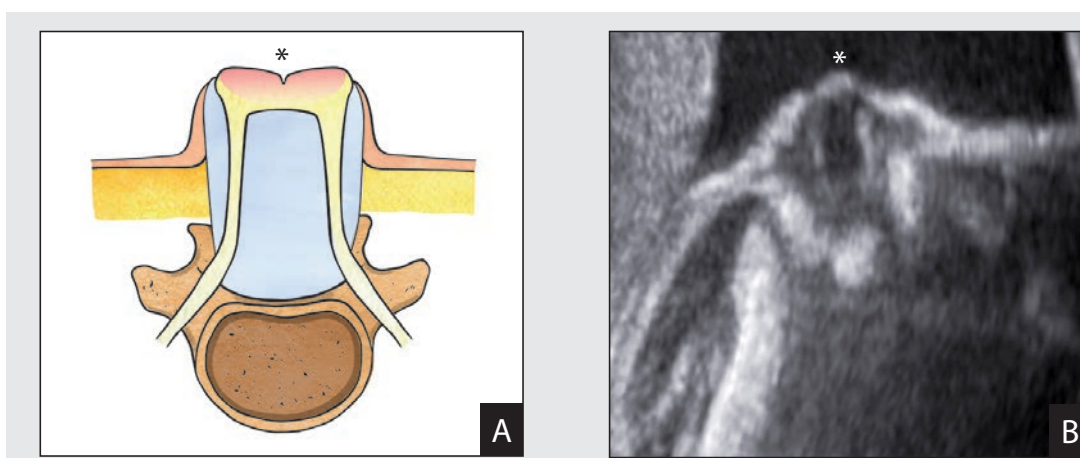
Els defectes del tub neural (DTN) són un grup de malformacions congènites del sistema nerviós central causats per un defecte del tancament del tub neural en qualsevol localització, afectant així el desenvolupament del cervell o la medul·la. Es consideren malformacions greus que impliquen una afectació multisistèmica, s'associen a una important morbi-mortalitat i a discapacitat a llarg termini, així com a costos emocionals, psicològics i econòmics<sup>1</sup>. S'inclouen dins aquesta definició, l'espina bífida, l'anencefàlia i l'encefalocele.

El concepte d'espina bífida inclou un conjunt de malformacions que tenen en comú el defecte del tancament del tub neural a nivell de la columna<sup>2</sup>, és a dir, el defecte de fusió de l'arc posterior vertebral. El terme "disrafisme", del grec "*dys*" (δυσ)= mal i "*raphe*" (ραφη)= sutura, fa referència als defectes de tancament del tub neural. Tot i que seria aplicable únicament a les anomalies en la neurulació primària, s'utilitza per incloure totes les anomalies congènites de diferenciació i/o tancament incomplet de les estructures dorsals de línia mitja: pell, múscul, vèrtebra, meninges, teixit nerviós<sup>3</sup>.



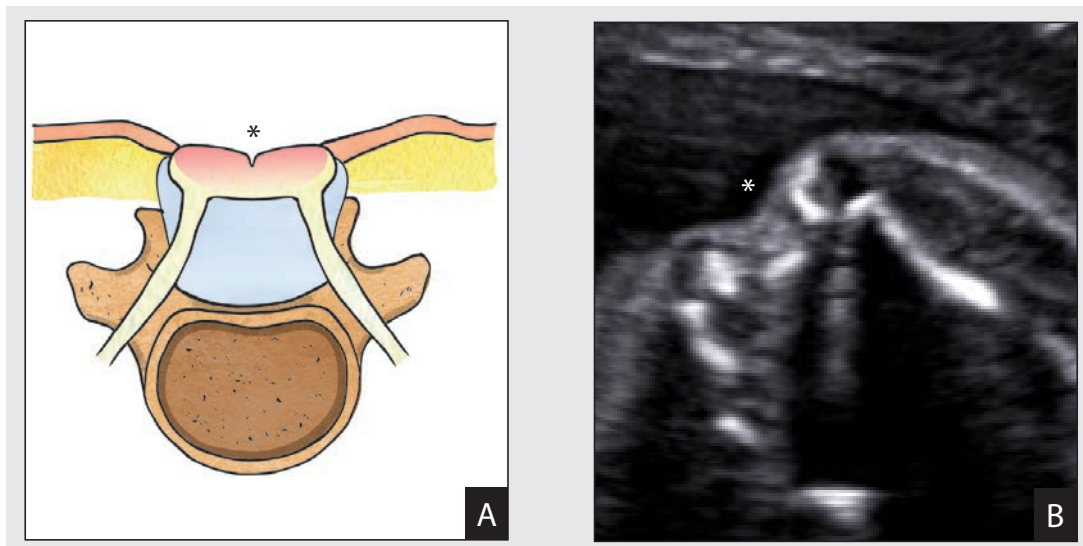
Existeixen diferents classificacions d'espina bífida amb graus molt diferents de severitat. Una de les classificacions més utilitzades és la que distingeix entre espina bífida oberta o disrafisme obert i espina bífida tancada o disrafisme tancat.

El disrafisme obert fa referència a un defecte del tub neural en el qual el teixit nerviós i/o les meninges estan en contacte amb l'exterior<sup>4</sup>. Dins d'aquesta categoria es distingeixen dues alteracions segons la situació de la placoda. La placoda és el teixit neural embrionari no neurulat, que és el teixit nerviós que està en contacte amb l'exterior en els casos de disrafisme obert. Així doncs, segons la posició de la placoda respecte la superfície cutània, es distingeix entre mielomeningocele i mielocèle. En un mielomeningocele (MMC), la placoda s'eleva per sobre la superfície cutània com a conseqüència de l'expansió de l'espai subaracnoidal subjacent (Figura 1), mentre que si la placoda es troba al mateix nivell que la pell el terme utilitzat és el de mielocèle<sup>5</sup> (Figura 2). Una entitat rara dins els disrafismes oberts són els hemimielomeningoceles i els hemimielocèles, en els quals, el mielomeningocele o mielocèle coexisteixen amb una diastematomièlia i solament una de les dues hemimedul·les pateix un defecte de neurulació.



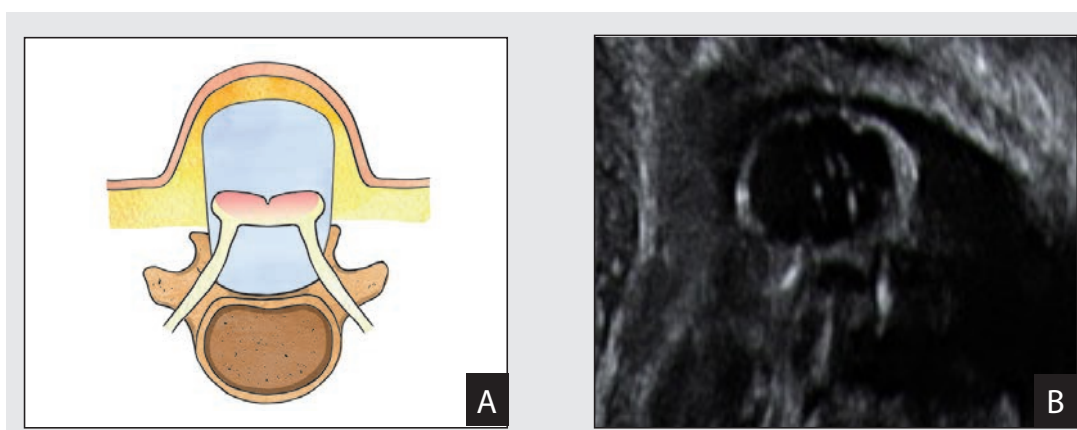
**Figura 1.** Mielomeningocele. A: Representació esquemàtica del mielomeningocele amb la protrusió de la placoda (\*) per sobre del nivell de la pell. B: Imatge ecogràfica del mielomeningocele on s'objectiva la protrusió de la placoda (\*).

Segons la literatura, el 90-98% dels casos d'espina bífida oberta són del tipus MMC<sup>4</sup> i, per aquest motiu, a la pràctica clínica s'utilitza la terminologia de mielomeningocele com a sinònim d'espina bífida oberta o de disrafisme obert.



**Figura 2.** Mielocele. A: Representació esquemàtica del mielocele; la placoda (\*) es troba a nivell de la pell. B: Imatge ecogràfica del mielocele on s'objectiva la placoda al mateix nivell que la superfície cutània (\*).

El disrafisme tancat és aquell en el qual el teixit nerviós es troba cobert per pell i la seva classificació es basa en la presència o absència de massa subcutània. Els disrafismes tancats amb presència de massa subcutània són: el lipoma amb defecte dural (lipomielocele/ lipomielosquisi o lipomielomeningocele), el meningocele (Figura 3) i el mielocistocele terminal<sup>4-5</sup>. Dins els disrafismes tancats sense massa subcutània es pot diferenciar entre els estats disràfics simples i els complexos. Formen part dels estats disràfics simples el lipoma intradural, el lipoma intramedul·lar, el filum terminale estret, el ventricle terminal persistent i el sinus dermi. Formen part dels estats disràfics complexos la fístula entèrica dorsal, el quist neurentèric, la diastematomièlia i diplomièlia, l'agenèsia caudal i la disgenèsia segmental espinal<sup>5</sup>.



**Figura 3.** Meningocele. A: Esquema del meningocele on es mostra l'herniació d'un sac de líquid cefaloraquídi a través del defecte vertebral. B: Imatge axial ecogràfica d'un meningocele lumbar en un fetus de 22 setmanes.

L'espina bífida oculta o raquísqüisi òssia és una malformació que consisteix únicament en una falta de fusió de l'arc posterior vertebral i en cap cas afecta el sistema nerviós central. S'estima que al voltant del 25% de la població ho presenta i no té cap transcendència clínica<sup>6</sup>.

Finalment, l'anencefàlia i l'encefalocele són malformacions congènites com a conseqüència de defectes a nivell de la calota. L'anencefàlia és la forma més severa de DTN i es caracteritza per l'absència de la calota<sup>7</sup>, per tant, es tracta d'una malformació letal<sup>8-9</sup>. L'encefalocele, és una herniació de les meninges o teixit cerebral degut a la presència d'un defecte ossi a nivell del crani, majoritàriament a nivell occipital.

## 1.2.Epidemiologia

A nivell mundial s'estima que aproximadament entre 300.000 i 400.000 nadons neixen cada any amb DTN<sup>10-11</sup>, el que resulta en aproximadament 88.000 morts i 8,6 milions d'anys de vida ajustats per discapacitat<sup>10,12</sup>.

Les dades sobre la prevalença global de DTN reportades a la literatura, incloent anencefàlia, espina bífida i encefalocele, són molt variables amb un rang de 1,2-124,1 per 10.000 naixements. La gran variabilitat en la prevalença de DTN reportada podria correspondre, per una banda, a les diferències en el tipus de registre de les dades i, per aquest motiu, recentment s'han desenvolupat eines estandarditzades per a la vigilància de defectes congènits a través de la col·laboració de les organitzacions de salut. Per altra banda, aquesta variabilitat també pot ser deguda a factors nutricionals, ètnics, genètics i als programes de fortificació amb àcid fòlic lligats a cada país<sup>10</sup>.

Els resultats dels programes de vigilància a llarg termini dels DTN en països on s'ha implementat amb èxit la fortificació, juntament amb les dades obtingudes després de la introducció d'un programa de suplementació a la Xina, suggereixen que les intervencions amb àcid fòlic podrien arribar a reduir la prevalença dels DTN a només 5-6 per cada 10.000 embarassos<sup>10</sup>.

A Europa, les xifres reportades a la literatura mostren que anualment entre 4.500 i 5.000 fetus aproximadament són diagnosticat de DTN<sup>1,11</sup>. L'estudi de revisió publicat el 2016 per Zaganjor *et al.* recull les dades de 26 països europeus i obté una prevalença a Europa de 1,3 – 35,9 per 10.000 naixements amb una mediana de 9,0 per 10.000 naixements<sup>10</sup>.

L'evolució de la prevalença a Europa durant els darrers anys sembla haver-se estabilitzat segons els resultats publicats el 2015 per Koshnood *et al.* El treball mostra una prevalença total a Europa entre 1991 i 2011, incloent els nascuts vius, les morts fetals majors de 20 setmanes de gestació i les interrupcions de la gestació per causa de la malformació durant aquest període d'estudi, de 9,1 per 10.000 naixements. Aquest valor fluctua entre un màxim de 10,1 per 10.000 durant els anys 1999 i 2003 i 8,5 per 10000 durant el període 2003-2007. El resultat global mostra una prevalença total de DTN el 2011 comparable a la de 1991<sup>1</sup>.

Actualment, gràcies als avenços en diagnòstic prenatal, la majoria de diagnòstics de DTN es realitzen abans del naixement<sup>1,13</sup>.

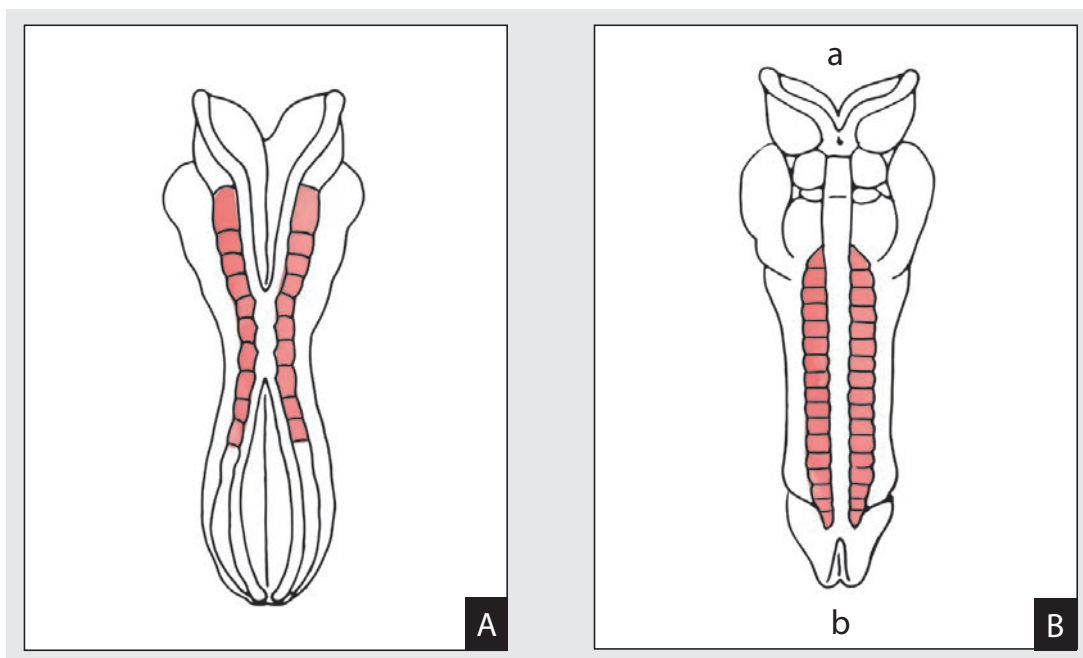
Els anàlisis publicats sobre els costos que suposa tenir cura d'un infant amb MMC mostren que és 10 vegades superior al d'un nadó sense anomalies congènites, el que suposa una despesa significativa dels recursos sanitaris. Alhora, la pèrdua de productivitat pels cuidadors també contribueix significativament a l'impacte econòmic global de la malformació<sup>14</sup>.

### **1.3.Embriologia**

Entre els dies 1 i 13 després de l'ovulació, l'embrió humà se sotmet a una sèrie de divisions i reordenaments cel·lulars que en última instància formen un blastocist, el qual conté un embrió format per dues làmines, suspès entre el sac amniòtic i el sac vitel·lí. El 4t dia postovulatori, les cèl·lules de la superfície dorsal de l'embrió formen l'epiblast mentre que les de la superfície ventral formen l'hipoblast. A partir del 13è dia postovulatori, l'embrió augmenta el seu gruix a nivell cranial per formar la placa procordal que constitueix la primera característica morfològica d'orientació craniocaudal<sup>15-16</sup>.

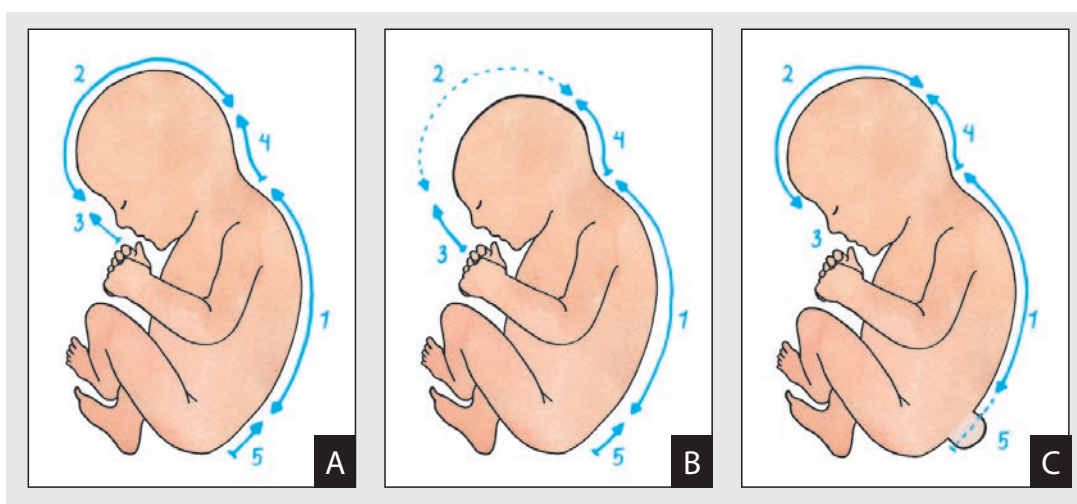
La línia primitiva inicia el desenvolupament el 13è dia postovulatori a l'extrem caudal de l'embrió i s'allarga cranialment durant els següents 3 dies per arribar a la seva longitud completa el 16è dia<sup>15</sup>. Posteriorment, la línia primitiva comença a retrocedir des del pol caudal de l'embrió. A mesura que la línia primitiva es desenvolupa, les cèl·lules de l'epiblast migren cap a aquesta i s'invaginen a la línia mitja, formant l'anomenat solc primitiu. Aquest procés, conegut com la gastrulació, transforma l'embrió d'una estructura de dues làmines en una de tres làmines: ectoderma, mesoderma i endoderma<sup>16</sup>.

A partir de la tercera setmana postovulació, comença el procés de neurulació primària, durant el qual el notocordi i l'ectoderma que el recobreix interactuen per formar l'anomenada placa neural<sup>5</sup>. A banda i banda del notocordi el mesoderma es diferencia en mesoderma axial, intermedi i lateral. A partir del mesoderma paraxial es formen de 42 a 44 parells de somites, els quals tenen un paper important en la formació de les estructures vertebrals (cartílag, múscul esquelètic, tendons i dermis). El desenvolupament dels somites es produeix de manera craniocaudal i, per assolir el desenvolupament complet de les vèrtebres, és necessària la correcta interacció entre la parella de somites<sup>16</sup>. Els extrems de la placa neural s'eleven lateralment formant els plecs neurals entre els quals es troba el solc neural. Els plecs neurals conflueixen a la línia mitja i inicien la fusió entre la quarta i cinquena setmanes, simultàniament a la formació dels primers somites, per formar el tub neural<sup>16-17</sup>. En l'ésser humà, la primera part del tub neural que es tanca és la regió del romboencèfal caudal o zona cranial de la medul·la a nivell del quart al sisè somites cervicals (Figura 4).



**Figura 4.** Embrió durant la fase de neurulació. A: imatge corresponent al dia 22 postovulació amb l'inici del tancament del tub neural al voltant del 4t - 6è somites cervicals. B: imatge corresponent al dia 23 postovulació, els neuròpors anterior (a) i posterior (b) que romanen oberts.

El tancament del tub neural es produeix durant un període de 4 a 6 dies<sup>15</sup>. La teoria inicial sostenia que el tancament es produïa de forma lineal, de manera similar a una cremallera, estenent-se cranialment i caudalment des del punt de tancament inicial. No obstant, tant les observacions dels defectes del tub neural realitzades en humans com els treballs experimentals amb animals, suggereixen que aquest procés de neurulació en cremallera implica diverses onades de tancament al llarg del neuroeix craniocaudal<sup>18-19</sup> (Figura 5).



**Figura 5.** Onades de tancament durant el procés de neurulació primària. 1: primera onada, engloba el tancament des dels somites cervicals fins als primers lumbar. 2: segona onada, abasta la regió frontal i parietooccipital. 3: tercera onada, tancament del neuròpor anterior. 4: quarta onada, de la zona cervical fins a nivell parietooccipital. 5: cinquena onada, tancament del neuròpor posterior. B. Una errada que interfereixi en el tancament de la segona onada comportaria una anencefàlia. C. Una errada en el procés de tancament de la cinquena onada seria l'origen d'una espina bífida.

La primera onada de tancament comença a la regió del romboencèfal caudal o zona cranial de la medul·la a nivell del quart al sisè somites cervicals i avança en cremallera en sentit cranial i caudal als somites cervicals i als primers lumbar. Les regions que queden obertes són el neuròpor anterior (rostral) i el neuròpor posterior (caudal), a través del qual queda comunicat el canal neural amb la cavitat amniòtica<sup>17</sup>. Aleshores, el tancament en cremallera continua de manera bidireccional des d'aquest punt per trobar-se la següent onada de tancament que s'aproxima a partir de la futura fontanel·la frontoparietal i avança en ambdós sentits abastant aproximadament entre

la regió frontal i parietooccipital. La tercera onada correspon al tancament del neuròpor anterior que es produeix en sentit craniocaudal. La quarta comença on conclou el tancament de la primera, avança en sentit cranial i finalitza a la fontanel·la parietooccipital, que és on finalitza el tancament de la segona onada. La cinquena correspon al tancament del neuròpor posterior, que es produeix en sentit caudocranial i finalitza a la regió lumbar, on finalitza el tancament de la primera onada<sup>19</sup>. Per tant, les darreres zones de tancament del tub neural són: el neuròpor anterior i el posterior. El tancament del neuròpor anterior es produeix el dia 24-25 postovulació, en l'etapa de 20 somites, i el neuròpor posterior el dia 25-27, en l'embrió de 25 somites; de manera que al final de la quarta setmana, finalitza el tancament del tub neural<sup>15</sup>.

Així doncs, el fracàs de la segona onada de tancament tindria com a resultat una anencefàlia, el MMC sacre seria conseqüència d'una alteració en la unió de les onades 4 i 5 i el MMC lumbar seria degut a una anomalia en el procés de tancament de l'onada 1. Els MMC toràcics són menys freqüents degut a què, per a produir-se, cal que fallin 2 esdeveniments: la part inferior de l'onada 1 i el tancament parcial de l'onada 5. El MMC cervical ha estat considerat per diversos autors com una entitat diferent, degut principalment a què estan coberts per pell a la base i per epiteli escamós a la cúpula, la qual cosa pot suggerir que pertanyen a la categoria dels disrafismes tancats<sup>20</sup>.

Durant el tancament del tub neural i immediatament després d'aquest, entre els dies 23 i 32 postovulació, la llum central del tub neural queda temporalment obliterated. El tancament del neuròpor cranial i l'oclusió caudal del tub neural aïlla el sistema ventricular per formar un espai tancat ple de líquid creant una pressió intraluminal que proporciona una força que permet l'expansió del cervell. El fracàs per mantenir aquesta pressió, en casos de defectes del tub neural oberts, s'ha proposat com a mecanisme



per la formació de la malformació d'Arnold-Chiari. El neuròpor posterior es tanca a la part subterminal de la placa neural<sup>21</sup>.

L'última etapa del desenvolupament de la columna la forma la neurulació secundària (a les 5 – 6 setmanes de desenvolupament embrionari), la qual dóna origen als segments més caudals de la medul·la (sacre i còccix). En aquesta etapa té lloc la formació d'un tub neural secundari que és inicialment sòlid i s'invagina, de manera que queda cobert per ectoderma, igual que la resta del tub neural. Més tard, per apoptosi, les cèl·lules del centre de la placa desapareixen i per cavitació es forma la llum del tub que es continua amb la que es va originar durant la neurulació primària<sup>17</sup>.

### **1.4. Etiologia**

Atès que l'embriogènesi en general i el procés de neurulació en particular, impliquen una complexa interacció de varis processos cel·lulars i l'expressió de múltiples factors de transcripció i factors de senyalització cel·lular, els DTN són el resultat de nombrosos insults en l'embrió. La seva etiologia es considera multifactorial, en la qual hi intervenen la predisposició genètica i una combinació de factors ambientals. No obstant, actualment encara es desconeix clarament la seva etiologia<sup>22</sup>.

L'origen genètic queda reflectit, per una banda, pel fet que la incidència en familiars de primer grau de persones afectes és superior que la de la població general. En pares amb un fill afecte, el risc de recurrència d'un segon embaràs, és d'un 2-5% i, després de 2 fills afectes, el tercer té un risc d'un 10%<sup>23</sup>. La incidència és superior en algunes àrees geogràfiques i existeix una taxa de concordança entre bessons monozigòtics entre el 3,7 i el 18%. Finalment, els DTN s'associen a síndromes genètiques conegudes

i a alteracions cromosòmiques, típicament a la trisomia 18 i 13<sup>15,23</sup>. Malgrat això, la majoria de casos tenen lloc en famílies sense història prèvia de DTN<sup>15</sup>. Existeix la possibilitat que algunes persones amb una predisposició genètica encara no hagin estat exposats als factors ambientals necessaris perquè es produeixi l'anomalia en la seva descendència.

A nivell experimental mitjançant l'ús de models animals, s'han reproduït DTN mitjançant l'administració de teratògens, mutacions genètiques i manipulacions de l'embrió. L'experimentació animal també ha permès identificar els gens implicats en el tancament del tub neural malgrat que encara no és possible conèixer si aquestes troballes poden ser traslladades a l'humà<sup>18,23</sup>. Alguns dels gens que han generat més interès són els implicats en el metabolisme del folat i les reaccions de la metiltransferasa<sup>17,23-24</sup>. El folat i els seus metabòlits (principalment tetrahidrofolat i 5-metiltetrahidrofolat) són vitals per reaccions metabòliques incloent la síntesi de la purina i la pirimidina i, per tant, de l'ADN, i en la transferència de grups metil durant el metabolisme de la metionina i l'homocisteïna<sup>24</sup>. S'ha demostrat que la presència de polimorfismes de la metiltetrahidrofolat reductasa (MTHFR), concretament la variant c.667C>T(rs1801133) del gen que codifica MTHFR, pot reduir l'activitat enzimàtica de la MTHFR, ocasionant una disminució de la concentració de 5-MTHF, un augment de la concentració d'homocisteïna i una reducció de la capacitat de metilació<sup>25</sup>. S'ha descrit una prevalença del 60-70% de polimorfismes de la MTHFR en la població general, la qual no es correspon amb la prevalença de DTN. Això és degut a què els polimorfismes fan referència únicament a la predisposició genètica, però és necessària la intervenció de la resta de factors causals per generar la malformació<sup>26</sup>.

Els factors predisponents pel desenvolupament de DTN s'han classificat segons si són modificables o no modificables. Dins els factors no modificables s'hi inclou l'ètnia / raça, el sexe i la història familiar. S'ha descrit una major prevalença en alguns grups ètnics / racials específics<sup>27-28</sup>. Estudis publicats

als Estats Units, basats en una classificació ètnica de la població definida com hispànics, no-hispànics blancs i no-hispànics negres, comparen la prevalença d'espina bífida i anencefàlia dels diferents grups durant el període prefortificació i postfortificació obligatòria amb àcid fòlic. Els seus resultats mostraven una major reducció estadísticament significativa d'aquesta prevalença després de la fortificació amb àcid fòlic en individus hispànics, seguits dels individus no-hispànics blancs i dels no-hispànics negres. Estudis previs suggerien que les diferències en la prevalença de DTN segons els grups ètnics podien ser atribuïdes a una major freqüència d'alteracions genètiques relacionades amb el metabolisme del folat en mares hipanes<sup>19,29</sup>. Encara no s'ha demostrat si aquestes diferències ètniques també podrien ser atribuïbles a característiques ambientals. Les diferències observades segons el gènere mostren una major prevalença en nadons de sexe femení<sup>28</sup>.

Com a factors de risc modificables coneguts i, per tant, susceptibles a crear programes de prevenció, s'han descrit: la dieta pobre en folats, l'índex de massa corporal (IMC) matern elevat i la diabetis mellitus materna no diagnosticada. L'obesitat està considerada com a factor de risc independent per assolir una concentració menor de folat en sèrum i per tenir un fetus afecte de DTN<sup>30-35</sup>. Es considera que el risc d'espina bífida en la descendència és dues vegades superior en dones amb obesitat<sup>33-35</sup>. A més, s'ha descrit una menor protecció amb l'administració d'àcid fòlic en dones amb obesitat pregestacional respecte dones amb un pes menor (<70kg)<sup>36</sup>. La diabetis mellitus pregestacional, tipus 1 i 2, no diagnosticada també s'ha descrit com a factor de risc per DTN en la descendència, tot i que aquest estudi de causalitat ha estat abordat en menys ocasions a la literatura<sup>35,37-38</sup>. En casos amb diabetis mellitus la reducció del risc de DTN amb l'administració d'àcid fòlic ha estat demostrada, no obstant, el mecanisme pel que es produeix segueix sense estar aclarit. Una teoria possible sobre la influència de l'àcid fòlic en l'embriopatia diabètica, proposa que l'àcid fòlic, mitjançant les seves

propietat antioxidants, podria reduir l'estrès oxidatiu en l'embrió causat per l'augment dels nivells de glucosa i exercir un efecte protector<sup>35,39-40</sup>.

Alguns tractaments antiepilèptics són considerats teratògens, amb un risc del 4 al 6% per desenvolupar malformacions congènites, el doble de la descrita en la població general. S'ha descrit una associació concreta de l'àcid valproic i la carbamazepina amb DTN, sobretot amb disrafismes oberts, amb una prevalença del 1-2% i 0,5%, respectivament. S'han reportat resultats molt variables sobre si la suplementació amb àcid fòlic periconcepcional exerceix un efecte protector contra els efectes embriotòxics i teratogènics dels antiepilèptics. No obstant, la recomanació actual per les dones que requereixen aquests tipus de tractaments és la mateixa que per la resta de dones en edat fèrtil. Finalment, la warfarina també està considerat un fàrmac amb potencial teratogènic i s'ha descrit un major risc de defectes del tub neural en la descendència de dones sotmeses a aquest tractament<sup>41</sup>.

## 1.5. Prevenició primària dels defectes del tub neural

El 1990 es van publicar 2 assajos clínics randomitzats en els quals s'estudiava l'efectivitat de la suplementació amb àcid fòlic en la prevenció de DTN en famílies amb història prèvia de DTN<sup>42</sup> i en famílies sense antecedents<sup>24,43</sup>. Es va demostrar que la suplementació amb àcid fòlic produïa una reducció tant de casos nous com de recurrència. Davant d'aquests resultats, el 1997-98, la *Food and Drug Administration* (FDA) i altres autoritats similars a nivell mundial, van començar a implementar polítiques de fortificació amb àcid fòlic.

Els programes de fortificació de les farines de blat i de blat de moro són una estratègia preventiva que pretén millorar els valors de micronutrients,

quan s'identifiquen com a problemes de salut pública, en poblacions al llarg del temps. Aquests programes poden integrar-se en el marc d'altres intervencions dirigides a reduir les mancances de vitamines i minerals. Es pot considerar la introducció d'un programa de fortificació si existeix un consum regular de farines processades industrialment per grans grups de la població. S'ha plantejat la fortificació de les farines amb altres tipus de micronutrients com el ferro, la vitamina B12, la vitamina A i el zinc, segons les mancances de cada població<sup>12</sup>.

Un dels reptes a l'hora d'implementar un programa de fortificació amb àcid fòlic és quin és el nivell necessari de fortificació de les farines per prevenir defectes de tub neural sense exposar la població a una dosi excessiva. Els programes que es van implementar a partir del 1998 van fortificar tots els productes derivats de farines a nivells de 0,14-0,15 mg/100 g<sup>36</sup>. Malgrat que aquests nivells representaven únicament un augment de 0.1mg/g d'àcid fòlic a la dieta mitjana de les dones en edat reproductiva, es va obtenir una reducció del 26% de la prevalença total de DTN als Estats Units<sup>44</sup>, un 42% a Canadà<sup>45</sup> i un 40-44% a Xile<sup>46-47</sup>.

Els anàlisis sobre la relació cost-benefici dels programes de fortificació van calcular que durant el període postfortificació va ser possible prevenir 1300 casos nous d'espina bífida i anencefàlia cada any als Estats Units<sup>48</sup> i que, per tant, l'estalvi aproximat era d'uns 150\$ en costos d'atenció mèdica evitada per cada dòlar gastat en fortificació<sup>49</sup>. Actualment 58 països tenen implementats programes de fortificació i l'estimació de la proporció de farina de blat fortificada a escala industrial el 2007 era del 97% al continent americà, del 31% a l'Àfrica, del 44% a la Mediterrània Oriental, del 21% a l'Àsia Sud-oriental, del 6% a Europa i del 4% al Pacífic Occidental (*Flour Fortification Initiative flour database 2008*). Fins el moment no s'ha introduït cap programa de fortificació a nivell europeu<sup>50</sup>.

S'han descrit altres riscos i beneficis associats als programes de fortificació amb àcid fòlic. Un dels darrers beneficis publicats seria la possible reducció del risc de fissura labiopalatina<sup>51-52</sup>. També s'han realitzat intents de reduir la recurrència de la malaltia cardiovascular amb àcid fòlic i vitamines B amb resultats negatius en gran mesura però que tampoc han mostrat cap efecte advers sobre la malaltia cardiovascular<sup>53</sup>.

Un dels principals problemes plantejats sobre l'administració d'àcid fòlic a tota la població és que, a dosis altes (1 mg/dia), podria emascarar el diagnòstic del dèficit de vitamina B12<sup>53</sup>. També s'ha plantejat una possible associació entre l'administració d'àcid fòlic i el risc de càncer però amb resultats inconsistents. Segons una de les hipòtesis proposades, l'àcid fòlic actuaria com a promotor del creixement dels càncers existents tanmateix, s'ha considerat que el folat podria proporcionar àtoms de carboni per la reparació de l'ADN i evitar la carcinogènesi<sup>54</sup>. Així doncs, la qüestió sobre quin és l'efecte de l'àcid fòlic sobre les lesions premalignes, no està resolta ja que no hi ha coherència entre els estudis publicats<sup>53-55</sup>. Finalment s'ha descrit una possible associació entre la fortificació amb àcid fòlic i l'augment del risc de deteriorament cognitiu en persones grans però amb pocs estudis publicats al respecte<sup>56-57</sup>.

La mediana de la dosi consumida als Estats Units de les dones majors de 19 anys és de 0,117 mg diaris provinents de productes obligatòriament fortificats. Per tant, algunes de les crítiques que han rebut els programes de fortificació actuals són que tan sols el 48% de les dones en edat fèrtil arriben a les dosis recomanades d'àcid fòlic a partir del consum dels aliments fortificats i que la població que no consumeix productes fortificats, com per exemple dietes sense gluten o sense hidrats de carboni, no queda protegida<sup>58</sup>.

En aquests moments, la dosi d'àcid fòlic recomanada per les guies és de 0,4 mg diaris i la suplementació amb àcid fòlic es realitza mitjançant

dues estratègies possibles: el consum d'aquests productes fortificats als països amb programes específics i la suplementació farmacològica amb àcid fòlic o àcid fòlic juntament amb polivitamínics.

L'inconvenient de la suplementació farmacològica és que implica la presa de suplementes d'àcid fòlic durant el període preconcepcional i, per tant, una planificació de la gestació. S'estima que al voltant del 50% de les gestacions actuals han estat planificades. A més, tenint en compte que el tancament del tub neural finalitza el dia 28 postovulació, en casos no planificats, la finestra d'oportunitat entre que la dona és conscient de la gestació fins que inicia la suplementació és molt estreta<sup>43</sup>.

Els biomarcadors utilitzats per determinar el consum d'àcid fòlic són la concentració als glòbuls vermells i la concentració de folat (forma natural) en sèrum. La concentració plasmàtica o sèrica de folat reflecteix els nivells transitoris de folat en la circulació pel consum recent, mentre que la concentració en glòbuls vermells tradueix les reserves de folat a llarg termini i, per tant, proporciona major valor predictiu dels nivells protectors de folat<sup>43</sup>. Les guies clíniques de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) recomanen una concentració de folat en glòbuls vermells superior a 400 ng/ml (906 nM) en dones en edat fèrtil per aconseguir la màxima reducció de DTN<sup>12</sup>. Actualment, encara no està establert un nivell de deficiència a partir del qual es correlaciona amb risc de DTN, de la mateixa manera que no es coneix quina és la dosi de folat provinent de la dieta o l'administració àcid fòlic necessària per assolir una concentració de folat en glòbuls vermells adequada. Sovint no s'assoleixen les concentracions de folat de 906 nM malgrat els suplementes d'àcid fòlic de 0,4 mg/dia<sup>42</sup>. Això, probablement, sigui conseqüència de la variabilitat interindividual per factors que intervenen en el metabolisme de l'àcid fòlic<sup>43</sup>.

Des de fa uns anys es comercialitza la forma de 1-5-metiltetrahidrofolat (1-5-MTHF) o com a forma cristal·lina de la sal de calci (Metafolin). Es tracta d'un producte sintètic igual que la seva forma natural. La ingesta de 1-5-MTHF podria tenir avantatges sobre l'àcid fòlic. En primer lloc, el 1-5-MTHF podria reduir l'emascament dels signes hematològics i símptomes clínics pel dèficit de vitamina B12<sup>59</sup>. En segon lloc, el 1-5-MTHF podria estar associat a una interacció menor amb fàrmacs que inhibeixen la dihidrofolat reductasa<sup>43</sup>. En tercer lloc, el polimorfisme de MTHFR 677C>T del metabolisme de l'àcid fòlic s'associa amb un major risc de DTN, però, en contrast amb l'àcid fòlic, la resposta plasmàtica de 1-5-MTHF no es veuria afectada en dones portadores de la variant comú de MTHFR 677C>T<sup>60</sup>. No obstant, falten estudis epidemiològics controlats que demostrin l'efecte preventiu de 1-5-MTHF per DTN<sup>24</sup>.

La qüestió sobre l'administració d'àcid fòlic com a presentació única o associat a altres complements vitamínics actualment no està resolta. Les publicacions suggereixen que l'àcid fòlic com a polivitamínic podria oferir major efectivitat en la prevenció de DTN, no obstant, l'àcid fòlic de manera aïllada, en ser més senzill i més econòmic, podria augmentar el compliment<sup>24</sup>.

## 1.6. Fisiopatogènia del mielomeningocele

La presència d'un disrafisme obert implica una afectació multisistèmica amb seqüeles a nivell del sistema locomotor, del sistema nerviós central, sistema urinari i digestiu.

A nivell del sistema locomotor, la teoria més arrelada proposa que l'exposició del teixit nerviós al líquid amniòtic i el fregament amb les parets de l'úter



durant la gestació<sup>61</sup>, genera una lesió contínua considerada l'origen del deteriorament motor<sup>62-64</sup>. Aquesta és la hipòtesi del "second-hit"<sup>65-66</sup>. Aquest mecanisme de fregament podria provocar una lesió també durant el pas pel canal del part. Bensen *et al.* va publicar un estudi retrospectiu comparant el nivell motor de nens nascuts per part vaginal amb els nascuts per cesària sense trobar diferències significatives<sup>67</sup>. Posteriorment, l'estudi de Luthy *et al.*, va descriure un nivell menor de paràlisi de les extremitats inferiors als 2 anys de vida en nens afectes de MMC nascuts per cesària<sup>68</sup>. Malgrat la via del part utilitzada més freqüentment en fetus amb la malformació és la cesària, no s'han publicat estudis prospectius.

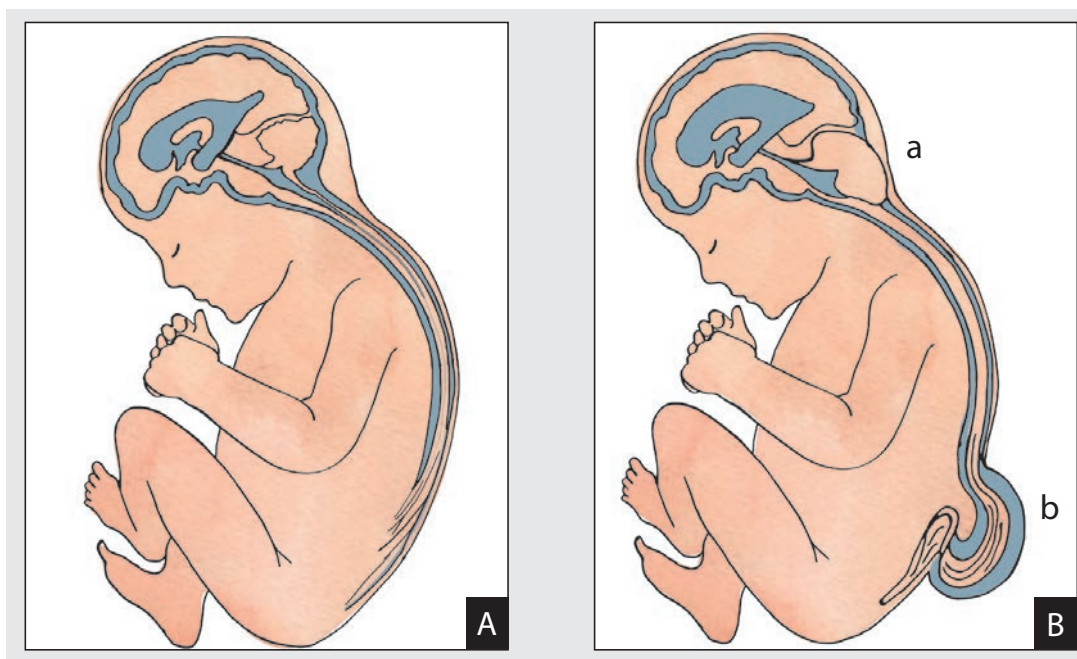
El procés de lesió neural, origina una denervació motora de les extremitats inferiors que es manifesta en forma d'atròfia muscular, disfunció motora i malposició dels membres inferiors.. L'atròfia muscular ha estat estudiada per diversos grups tant histològicament, en fetus provinents d'interrupció de la gestació, com mitjançant ecografia en nadons afectes de MMC. Els estudis histològics demostren la presència d'atròfia de les miotomes caudals al defecte que afecta les fibres musculars tipus 1 i tipus 2, amb predomini de les tipus de 1<sup>61</sup>. Alhora, s'ha demostrat que en fetus afectes de MMC amb deformitat de les extremitats en forma de peus equinovars, la mida de les fibres musculars és significativament inferior al de les fibres musculars de fetus amb la malformació però sense la deformitat. Per tant, el desequilibri muscular entre els grups de músculs antagonistes degut a l'atròfia muscular per denervació, sembla ser la causa de la deformitat dels peus equinovars intraúter com a conseqüència d'un MMC amb un nivell alt de lesió<sup>69</sup>.

El MMC sovint s'associa a alteracions a nivell cerebral, com hidrocefàlia, malformació d'Arnold-Chiari II, heterotòpies i altres anomalies corticals, disgenèsies del cos callós i alteracions medul·lars. L'etiopatogènia de les anomalies cerebrals encara és poc coneguda. Diversos factors han estat considerats responsables del desenvolupament de la hidrocefàlia en nens

afectes de MMC: la malformació de Chiari II, l'estenosi de l'aqüeducte de Silvio<sup>70</sup>, les anomalies del drenatge venós i l'obertura del defecte de la columna. Estudis histològics en models animals també han trobat relació entre la pèrdua de cèl·lules neuroepitelials/ependimàries (procés de denudació) i l'origen de la hidrocefàlia<sup>71-72</sup>. Inicialment s'havia considerat que la denudació era conseqüència de la distensió ventricular, no obstant, estudis més recents proposen que la denudació podria precedir la hidrocefàlia i la malformació de Chiari II i no al contrari. Això concorda amb la possibilitat de trobar alteracions de la migració neuronal relacionades amb el MMC, independentment de la presència d'hidrocefàlia, com ara heterotòpies<sup>73</sup>.

El MMC presenta una associació pràcticament constant amb la malformació d'Arnold-Chiari II. De fet, més que una associació, s'ha considerat part de la seqüència malformativa<sup>4</sup>. Es tracta d'una anomalia congènita complexa del romboencèfal caracteritzat per una fossa posterior disminuïda amb un desplaçament caudal de la vermis cerebel·losa, del tronc de l'encèfal i del quart ventricle, quedant aquest últim col·lapsat. La gravetat de l'herniació del cerebel és variable, anant des d'un mínim descens fins una herniació severa a través del canal cervical<sup>3</sup>.

La teoria proposada pel desenvolupament de la malformació d'Arnold-Chiari II suggereix que, com a conseqüència de l'obertura del tub neural durant la gestació, es produeix una fuga de líquid cefaloraquidi (LCR) a través del defecte cap a la cavitat amniòtica generant una hipotensió crònica durant la formació del tub neural (Figura 6). Com a resultat, la vesícula romboencefàlica (que desenvoluparà el quart ventricle) no pot expandir-se i falla la inducció del mesènquima perineural de la fossa posterior<sup>21</sup>. Per tant, el cerebel i el tronc de l'encèfal, es veuen forçats a desenvolupar-se en una fossa posterior més petita i, com a conseqüència, es produeix una herniació a través del tentori i del foramen magnum<sup>3</sup>. La hipotensió a nivell supratentorial per la fuga de LCR també podria danyar la migració neuronal produint altres anomalies associades del teixit nerviós<sup>21</sup>.



**Figura 6.** Etiopatogènia de la malformació d'Arnold-Chiari II. A. Representació del sistema nerviós central amb la circulació normal del líquid cefaloraquídi. B. Descens del cerebel a través del foramen màgnum (a) com a conseqüència del descens de la pressió per la fuga de líquid cefaloraquídi a través del defecte de la columna (b).

La morfologia del cos callós es troba compromesa des d'etapes precoces de l'embriogènesi en casos de MMC. Malgrat que rarament es troba una agenèsia completa del cos callós, segons les dades reportades a la literatura, únicament un 4% dels individus amb MMC tenen un cos callós normal. En el 52% dels casos reportats amb cos callós anòmal es tractava d'una agenèsia parcial i en un 44% d'una hipoplàsia. S'ha descrit una associació entre la localització de l'anomalia del cos callós i l'origen de la lesió en casos amb MMC. Les publicacions suggereixen que la presència del cos i el genu del cos callós amb una absència del rostrum i de l'espleni, estaria relacionada amb una agenèsia parcial congènita. En canvi, si el rostrum i l'espleni estan conservats, amb una agenèsia o hipoplàsia del cos i del genu, l'associació sol ser amb lesions secundàries a un procés destructiu per l'augment de pressió per la hidrocefàlia. De tota manera, en individus afectes de MMC, aquesta classificació de les anomalies del cos callós habitualment és més complexa, atès que solen coexistir les anomalies congènites amb les destructives. Per

altra banda, donada l'alta taxa d'agenèsia parcial i hipoplàsia del cos callós en aquests pacients, s'ha estudiat la possible existència de mecanismes compensatoris neuroanatòmics. La proposta descrita és que l'ampliació d'altres vies comissurals, específicament la comissura anterior i la comissura hipocampal, podrien proporcionar vies de compensació per a la transferència interhemisfèrica d'informació auditiva i visual<sup>74</sup>.

En un 8-45% dels casos el MMC està associat a malformacions de duplicació medul·lar (*split-cord malformations*)<sup>20,75</sup>. Únicament quan aquesta duplicació es troba al mateix nivell de la placoda i l'alteració de la neurulació té lloc en una de les dues hemimedul·les, aleshores es considera hemimielomeningocele/hemimielocele, fet que es dona en un percentatge molt reduït dels casos. En la majoria dels casos amb una duplicació medul·lar, es considera merament una associació entre ambdues malformacions. La localització més freqüent de la duplicació és 1 o 2 nivells per sobre del defecte<sup>76</sup>.

La presència d'una deformitat de la columna de tipus escoliosi localitzada o cifosi és relativament freqüent, afectant fins un 50% dels pacients amb MMC<sup>77</sup>. L'aparició d'escoliosi directament relacionada amb la lesió pot ser atribuïda a diferents causes: presència de malformacions vertebrals, asimetria pelviana o lesions adquirides. La presència d'hemivèrtebres, fusions vertebrals, vèrtebres en papallona o en falca, que poden anar acompanyades de bifurcació, duplicació, fusió o absència de costelles, pot generar una deformitat progressiva durant l'etapa de creixement. La deformitat pot donar lloc a una escoliosi aïllada o pot estar associada a una cifosi (cifoscoliosi), principalment de localització lumbar. L'asimetria pelviana causada per retraccions musculars i tendinoses o per una luxació unilateral del maluc sol causar una lordoscoliosi toracolumbar per l'obliqüitat pelviana. Finalment, en casos de MMC de nivell alt (T12-L1), l'escoliosi pot ser adquirida com a conseqüència d'una debilitat muscular<sup>78</sup>.

L'impacte de l'espina bífida sobre el sistema urinari és variable, amb una afectació de la innervació somàtica, simpàtica i parasimpàtica de la bufeta que afecta la capacitat d'emmagatzemar i buidar l'orina en forma de bufeta neurògena<sup>79-80</sup>. Gairebé tots els pacients afectes de MMC desenvolupen una bufeta neurògena, malgrat la seva afectació motora sigui molt baixa o inexistent. Això és degut a que la innervació responsable de la contracció del múscul detrusor de la bufeta prové del nucli parasimpàtic, localitzat a la medul·la sacra, a nivell S2-S4 i la contracció de l'esfínter uretral extern prové del nucli somàtic a nivell de S3-S4. Per tant, en nivells de lesió molt baixos, l'afectació nerviosa es manifesta amb una afectació urinària amb la funció motora conservada. Únicament una petita proporció de pacients afectes tenen una innervació urinària normal que permet buidar la bufeta sense tractament mèdic ni quirúrgic. Malgrat la majoria dels nadons afectes tenen un tracte urinari superior normal en el moment de néixer, la seva disfunció vesical comporta un augment del risc de desenvolupar reflux vesicoureteral, infeccions i progressió d'aquest reflux i de la lesió renal durant la infància i l'edat adulta<sup>79-81</sup>.

A nivell intestinal, la lesió neurològica pot provocar una disfunció intestinal neurògena. Els símptomes inclouen la combinació de restrenyiment, incontinença fecal, dolor abdominal i meteorisme<sup>82</sup>. El restrenyiment associat al MMC s'ha relacionat amb una contractilitat colònica anòmala, una alteració del to i del reflex rectoanal, efectes secundaris de la medicació i, en alguns casos, amb la immobilització del pacient. La incontinença fecal és conseqüència de la combinació de varis factors com la compliança rectosigmoide alterada, el reflex rectoanal anòmal, la pèrdua de la sensibilitat rectoanal i la pèrdua del control voluntari de l'esfínter anal extern<sup>82-84</sup>. Alguns estudis mostren que el temps del trànsit colònic es troba allargat en pacients afectes de MMC independentment del nivell de lesió<sup>85</sup>.

## 1.7. Diagnòstic prenatal de l'espina bífida

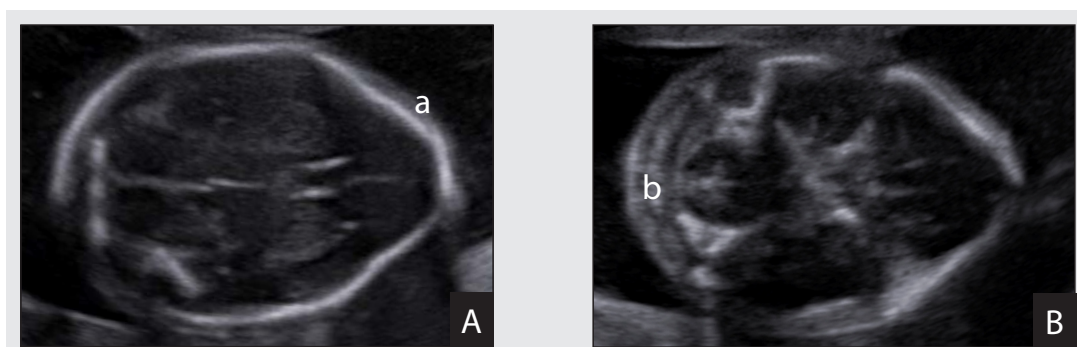
A partir del 1970 es van desenvolupar tècniques per permetien el diagnòstic prenatal del MMC basades en la determinació de la concentració d'alfafetoproteïna (AFP) en sang materna i en líquid amniòtic<sup>23</sup>, conjuntament amb l'ecografia.

La concentració d'AFP en sèrum, mesurada en múltiples de la mediana, encara s'utilitza actualment com a cribratge dels disrafismes oberts durant el segon trimestre. Per interpretar els resultats cal tenir en compte que els seus valors depenen de l'edat gestacional, del nombre de fetus, de l'ètnia, del pes de la gestant i del consum de tabac. A més, dins el càlcul utilitzat, es té en consideració l'existència d'una història prèvia de DTN, si existeix un risc elevat de DTN per l'administració de fàrmacs i si la pacient és diabètica<sup>86-87</sup>. Els resultats reportats a la literatura mostren que la taxa de detecció de DTN mitjançant l'AFP en sèrum determinada al segon trimestre és del 71 al 90% amb una taxa de falsos positius entre un 1 i 3%. Els falsos positius es deuen a l'augment dels nivells d'AFP en casos de malformacions fetals cutànies, defectes de la paret abdominal, òbit fetal, nefrosi fetal i risc d'esdeveniments placentaris adversos<sup>86-90</sup>. Durant el primer trimestre, la taxa de detecció de DTN mitjançant la determinació d'AFP en sèrum descrita és del 50%, amb una taxa de falsos positius del 10%. Per tant, la determinació d'AFP sèrica no resulta d'utilitat pel cribratge dels DTN durant el primer trimestre de gestació<sup>91</sup>.

Abans de poder disposar d'ecografies d'alta definició, els professionals basaven el cribratge del MMC únicament en la determinació d'AFP al sèrum matern. Actualment, s'ha demostrat una major capacitat de l'ecografia per a la detecció de DTN que la determinació d'AFP, per tant, en la pràctica clínica habitual es confia en el diagnòstic ecogràfic<sup>92-93</sup>.

El 1986 Nicolaidis, va publicar la descripció d'uns signes cranials ecogràfics específics que permetien un diagnòstic prenatal dels disrafismes oberts durant el segon trimestre. Aquests signes són el "signe de la llimona" (*lemon sign*) i el "signe de la banana" (*banana sign*)<sup>94</sup>. El "signe de la llimona" descriu la forma del crani en un pla transversal degut a l'aplanament o concavitat dels ossos frontals a prop de la sutura coronal<sup>94-96</sup> (Figura 7). És probable que l'origen d'aquesta concavitat estigui relacionada amb una pressió hidrostàtica baixa per la fuga de LCR a través del defecte<sup>21</sup>. El signe de la llimona es va descriure en fetus a partir de 13 setmanes amb una visualització en un 50-90% de casos abans de les 24 setmanes i només en 13% a partir de les 24 setmanes<sup>97-99</sup>. A mesura que avança la gestació es produeix una reversió d'aquest signe, probablement com a conseqüència de l'ossificació i enduriment cranial progressiu durant el desenvolupament fetal<sup>97-98</sup>. Aquest signe no és patognomònic del MMC ja que s'ha descrit en 1% dels fetus normals i també pot ser objectivat en casos en els quals el pla axial obtingut no és òptim<sup>94-96</sup>.

El "signe de la banana" representa la forma del cerebel en un pla axial amb els hemisferis corbats anteriorment i amb obliteració de la cisterna magna, degut a l'herniació cerebel·losa per la malformació de Chiari II (Figura 7). El diàmetre transcerebel es troba disminuït, amb xifres inferiors al percentil 10 com a conseqüència del descens de les amígdales cerebel·loses per sota del nivell del foramen magnum<sup>94</sup>.

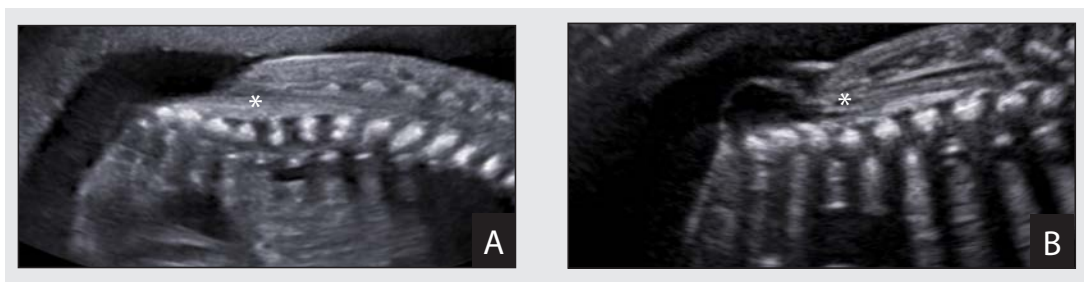


**Figura 7.** Signes ecogràfics fetals de la Malformació d'Arnold-Chiari II. A: signe de la llimona (a aplanament dels ossos frontals). B: signe de la banana (b hemisferis cerebel·losos corbats amb obliteració de la cisterna magna).

El descens del cerebel també és visible en un pla sagital i mig, en el qual es podrien visualitzar simultàniament possibles disgenèsies del cos callós. Aproximadament el 90% dels fetus amb MMC tenen una herniació cerebel·losa detectable amb el diagnòstic prenatal<sup>100</sup>. Els signes de la banana i de la llimona, sovint permeten establir el diagnòstic dels disrafismes oberts d'una manera més fàcil que la visualització directa del defecte vertebral.

La ventriculomegàlia es pot objectivar en 70-90% els fetus amb un disrafisme obert i tendeix a augmentar a mesura que avança l'edat gestacional<sup>100</sup>. La definició ecogràfica de la ventriculomegàlia s'estableix quan la mesura de l'atri posterior del ventricle lateral en un pla axial transtalàmic és superior a 10mm<sup>101</sup>. En alguns casos, la ventriculomegàlia afecta només un dels dos ventricles sent, per tant, asimètrica.

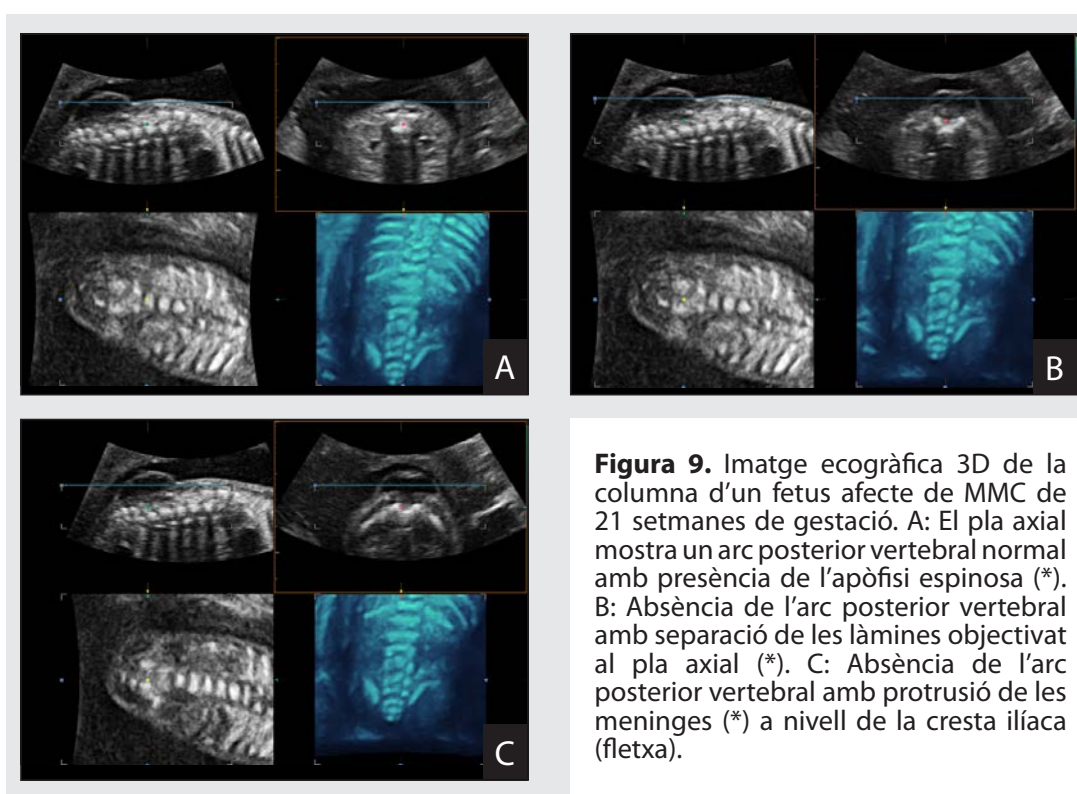
Davant la sospita ecogràfica de la presència d'un disrafisme obert degut a la presència dels signes indirectes cranials, és obligatori realitzar un rastreig minuciós de la columna en tota la seva longitud utilitzant els diferents plans per tal d'aconseguir la localització del defecte. En casos de disrafisme obert de tipus MMC és possible objectivar la protrusió de les meninges per sobre el nivell de la pell en els diferents plans ecogràfics, la qual cosa pot facilitar el diagnòstic. En casos de mielocèle no existeix aquesta protrusió i, per tant, en un pla longitudinal podria passar desapercebut. Tant en MMC com en mielocèles, el pla longitudinal permet visualitzar la localització anormalment descendida del con medul·lar (per sota de L3)<sup>100,102-103</sup> (Figura 8).



**Figura 8.** Imatge ecogràfica d'un defecte del tub neural fetal en un pla longitudinal. A: mielocèle. B: mielomeningocele. \*Descens del con medul·lar.



La visualització del defecte en un pla axial permet determinar la localització precisa del defecte mitjançant la descripció del **nivell anatòmic de lesió**. El nivell anatòmic està definit com la primera vèrtebra (més cefàlica) en la qual s'objectiva un defecte de l'arc posterior. Amb el moviment seqüencial de la imatge ecogràfica 2D en un pla axial o 3D, utilitzant els diferents plans sobre cada cos vertebral, és possible establir el nivell anatòmic en cada cas<sup>104</sup> (Figura 9).



El *gold standard* per la determinació del nivell anatòmic de lesió és la radiografia postnatal, ja que és la prova utilitzada a la pràctica clínica pels especialistes en medicina física i rehabilitació. Per l'establiment del nivell anatòmic s'han publicat diversos estudis de concordança entre l'ecografia prenatal realitzada per exploradors experts i la radiografia postnatal, entre l'ecografia prenatal i l'anatomia patològica i entre la ressonància magnètica (RM) fetal i la radiografia postnatal. Els treballs mostren que la concordança entre l'ecografia prenatal i el *gold standard* i entre la RM i

el *gold standard*, definint l'acord com una diferència màxima d'un nivell vertebral, és del 78-80%<sup>104-106</sup> i del 50-82%, respectivament<sup>104,107</sup>. Part de la dificultat en la precisió del nivell anatòmic pot ser atribuïda a la manca d'ossificació dels cossos vertebrals, ja que els centres d'ossificació (2 posteriors i 1 anterior) són visibles, de mitjana, a partir de les 16 setmanes, malgrat a nivell de la columna distal, és possible que no es visualitzi completament fins les 22 setmanes<sup>108-109</sup>. Posteriorment, es van publicar estudis de concordança basats en l'ús de l'ecografia 3D prenatal per la determinació del nivell anatòmic. Malgrat les conclusions publicades són molt variades, els estudis amb major mida de la mostra suggereixen que l'ecografia 3D pot ser d'utilitat per millorar la precisió en la localització del nivell anatòmic<sup>108,110</sup>.

El nivell anatòmic de la lesió establert per ecografia durant la gestació ha estat utilitzat en la literatura com a marcador pronòstic per valorar el benefici de la cirurgia prenatal del MMC a nivell de la funció motora<sup>111-112</sup>. Aquests estudis comparen el nivell anatòmic de la lesió amb el nivell de funció motora o nivell neurològic després del naixement i consideren que si nivell neurològic postnatal és millor que el nivell anatòmic, aleshores la cirurgia ha estat beneficiosa. No obstant, existeixen múltiples publicacions prèvies en les quals s'estableix que el grau de lesió motora postnatal no es correlaciona el nivell anatòmic de la lesió<sup>61,105,113</sup>.

El diagnòstic diferencial ecogràfic dels disrafismes oberts amb els disrafismes tancats es basa en la presència o absència dels signes cranials relacionats amb la malformació de Chiari II. En els disrafismes tancats, en general, no es produeix la fuga de LCR a través del defecte i, per tant, la imatge ecogràfica de la fossa posterior és normal. De tota manera, s'han descrit alguns casos de MMC amb una mínima malformació de Chiari i casos de disrafismes tancats amb fístules que ocasionen la fuga de LCR i podrien tenir alguna repercussió a nivell de la fossa posterior<sup>4</sup>. Les

imatges de la lesió vertebral dels disrafismes tancats s'han descrit com a masses quístiques amb un contingut més ecogènic i parets gruixudes, en contrast amb les masses quístiques anecogèniques i de parets fines característiques del MMC, tot i que en alguns casos la imatge no està tan clarament diferenciada. En cas de dubte els marcadors bioquímics hi tenen un paper important. Els nivells d'AFP en líquid amniòtic es troben gairebé invariablement elevats en defectes oberts mentre que es mantenen dins el rang de normalitat en casos de defectes tancats. A més, la determinació d'acetilcolinesterasa (enzim característic del teixit neural fetal) en líquid amniòtic, s'utilitza com a marcador més específic, sent positiva en casos de DTN oberts<sup>2</sup>.

L'exploració ecogràfica prenatal és essencial pel diagnòstic i classificació del MMC però la seva valoració no hauria d'estar limitada a les característiques anatòmiques del crani i de la columna sinó que es pot ampliar per estudiar dels moviments fetals<sup>100</sup>. És possible observar els moviments del fetus per ecografia des de les 7-8 setmanes i a partir de les 10 setmanes ja és possible distingir els moviments de les extremitats inferiors<sup>114-116</sup>. Els moviments corporals fetals donen informació important sobre l'estat del fetus<sup>117</sup>. Existeixen diverses publicacions a la literatura en les quals es van analitzar els aspectes quantitius i qualitius dels moviments. De Vries *et al.* va descriure la seqüència del desenvolupament dels moviments fetals i la metodologia de la valoració ecogràfica d'aquests moviments en termes de velocitat i l'amplitud<sup>115-116</sup>. Altres estudis proposen l'ús de l'anàlisi dels moviments fetals per a la detecció d'anomalies. Així, la presència de patrons de moviment anormals o un retard en l'aparició d'alguns moviments específics, s'han utilitzat com a indicatiu d'un desenvolupament cerebral o muscular alterat en fetus amb anomalies cromosòmiques, anencefàlia, altres malformacions cerebrals, creixement restringit i oligohidramnis perllongats<sup>118</sup>.

La possibilitat d'utilitzar la valoració ecogràfica dels moviments fetals com a eina diagnòstica dels DTN es va plantejar a partir del 1985 en casos amb un defecte vertebral difícil de valorar<sup>113,119-120</sup>. El plantejament era que l'absència de moviments de les extremitats inferiors del fetus indicava la presència d'un MMC, de la mateixa manera que els moviments normals podien permetre l'exclusió de la malformació. Aquesta idea va ser qüestionada poc després, en un treball publicat en el qual es mostrava que fetus afectes de MMC podien tenir diferents graus de paràlisi de les extremitats inferiors i que, per tant, la presència de moviments normals no podia descartar l'existència d'un disrafisme<sup>113</sup>.

L'edat gestacional és un factor que influeix en la capacitat de detecció dels DTN ja que, durant el primer trimestre, la baixa ecogenicitat de la columna, la mida i la posició de l'embrió limiten la visualització directa del defecte vertebral. Malgrat la majoria dels diagnòstics de MMC s'estableixen durant l'ecografia de cribratge de segon trimestre amb els signes esmentats, gràcies als avenços en el diagnòstic prenatal, ja es disposa de varis marcadors ecogràfics de primer trimestre. El 2009 es va descriure la translucidesa intracranial (TI) com a marcador de sospita de disrafisme obert, el qual es detecta utilitzant el mateix pla sagital mig del crani fetal destinat a la mesura de la translucidesa nual (TN)<sup>121</sup>. La TI és la imatge del quart ventricle durant el primer trimestre, objectivada com una línia anecogènica paral·lela a la TN en fetus normals. En fetus amb MMC, hi hauria una absència d'aquesta TI. La TI està delimitada anteriorment per la part posterior del tronc encefàlic i posteriorment pel plexe coroïdal del quart ventricle<sup>122</sup>.

S'han descrit altres marcadors de primer trimestre pel diagnòstic del MMC, com l'angle facial frontomaxil·lar. El mecanisme que s'ha descrit per explicar la variació d'aquest angle és similar al que produeix el signe de la llimona durant el segon trimestre. És a dir, com a conseqüència

del desplaçament caudal de l'encèfal per la malformació d'Arnold-Chiari, el desenvolupament dels ossos frontals es troba alterat i això es tradueix en una reducció de l'angle facial frontomaxil·lar en casos de disrafisme obert<sup>123</sup>. Més tard, el mateix grup va descriure que, en casos afectes de MMC, en un tall sagital mig de la cara de l'embrió entre les 11 i les 13 setmanes, el diàmetre del tronc encefàlic es troba augmentat, mentre que la distància entre el tronc encefàlic i l'os occipital es troba disminuïda i, per tant, es produeix un augment de la ràtio entre els dos diàmetres. Això podria ser l'efecte de la compressió del quart ventricle i de la cisterna magna dins l'espai comprès entre l'os esfenoide i occipital, novament pel desplaçament caudal de l'encèfal. Aquests marcadors de primer trimestre descrits són els signes de sospita de possibles anomalies de la fossa posterior i, per tant, serveixen d'alerta a l'explorador per a realitzar un examen curós de la columna fetal<sup>124</sup>.

El diagnòstic prenatal mitjançant RM fetal ha estat utilitzat des de fa uns 20 anys davant de troballes ecogràfiques anòmales. Generalment s'utilitza entre el segon i tercer trimestre de la gestació ja que és quan permet obtenir millor imatge del cervell fetal i de l'espai subaracnoïdal. En casos de DTN també s'ha utilitzat pel diagnòstic prenatal del nivell anatòmic de lesió<sup>125-126</sup> i pel diagnòstic diferencial entre els disrafismes oberts i tancats però no sembla afegir informació significativa a l'ecografia<sup>2,107,127</sup>. Ara bé, la utilitat de la RM fetal en aquests casos ve donada principalment per la major capacitat de caracterització de les anomalies cerebrals com les heterotòpies o les disgenèsies de cos callós i per permetre una valoració més acurada del grau d'herniació del cerebel<sup>128-129</sup>. A més, les imatges de la RM tenen l'avantatge de no veure's limitades per la posició fetal, la quantitat de líquid amniòtic ni l'obesitat materna<sup>126,130-132</sup>.

A nivell global, la taxa de detecció dels DTN reportada a la literatura varia entre el 79 i 100% en hospitals<sup>133-136</sup>. L'edat gestacional té una gran

influència en els tipus de DTN que es diagnostiquen. Durant l'ecografia de cribratge del primer trimestre, la taxa de detecció d'anencefàlia i d'encefalocele se situen per sobre del 90% i al voltant del 80%, respectivament, mentre que per l'espina bífida la taxa de detecció és menor (44%)<sup>133,137</sup>. Durant el segon trimestre, la taxa de detecció de l'espina bífida millora considerablement arribant al 92-95% segons les sèries<sup>133-134</sup>. La taxa de detecció també augmenta en pacients amb alt risc de DTN per la presència de factors predisponents coneguts, en aquests la taxa reportada es troba al voltant del 90%<sup>107</sup>. En el nostre entorn, la taxa de detecció global mitjançant ecografia prenatal és del 100% per anencefàlia i encefalocele i del 84% per espina bífida<sup>133</sup>.

## 1.8. Pronòstic del mielomeningocele

El disrafisme obert és la malformació més greu compatible amb la vida. Gairebé el 14% dels nadons amb espina bífida no sobreviuen més enllà dels 5 anys amb un augment de la mortalitat fins el 35% en casos amb símptomes de disfunció del tronc de l'encèfal secundària a la malformació d'Arnold-Chiari II<sup>138-139</sup>. No obstant, els avenços en els tractaments i cures de totes les especialitats mèdiques envers aquest tipus de pacients durant els darrers 30 anys ha permès que al voltant del 75-85% dels nens nascuts amb MMC arribin a l'edat adulta<sup>140-142</sup>. Aquest augment de l'esperança de vida, ha fet plantejar el tipus de tractaments, els objectius terapèutics i el seguiment més enllà dels necessaris durant la infància<sup>143</sup>. Això representa un repte pels centres on s'atenen aquest tipus de pacients i principalment per aquelles unitats situades en l'àmbit d'hospitals infantils. Per aquest motiu és necessari un seguiment des de la infància en unitats multidisciplinars especialitzades i assegurar la correcta transició d'un hospital infantil a un hospital d'adults durant

l'adolescència<sup>143-147</sup>. Alguns dels principals objectius que es plantegen en aquests pacients són aconseguir el desplaçament independent, en funció del seu nivell d'afectació motora, valorar i monitoritzar la hidrocefàlia i prevenir i tractar les alteracions nefrourològiques i intestinals<sup>145</sup>.

Els canvis en la perspectiva ortopèdica a partir de l'inici de l'estudi de la marxa han permès una millor comprensió de les deformitats i del tractament ortopèdic per la millora funcional<sup>141-142</sup>. El nivell d'afectació motora dels individus afectes de MMC és molt variable, per tant, l'assessorament respecte el pronòstic motor ha de ser individualitzat. Després del naixement, l'exploració dels moviments de les extremitats inferiors, dels reflexes osteotendinosos i la descripció de les deformitats permet establir el nivell neurològic del pacient. El nivell neurològic és el factor determinant de la capacitat de deambulació i també del tipus d'ajuda ortèsica que pot precisar<sup>147</sup>: AFO (*ankle foot orthosis* – dispositius ortèsics per sota del genoll per pacients amb quàdriceps competents), KAFO (*knee ankle foot orthosis* – dispositius ortèsics per sobre del genoll per pacients amb insuficiència dels quàdriceps) o cadira de rodes per pacients amb nivell neurològic per sobre de L1 sense capacitat de marxa. Des d'una perspectiva neurològica, els nervis metamèrics dels músculs dels membres inferiors són els que s'utilitzen per definir el nivell neurològic i cada nivell s'associa a un grup muscular que permet un moviment específic<sup>149</sup>. El nivell neurològic de les extremitats inferiors es defineix com l'últim múscul actiu amb força superior a 3 a l'escala del *Medical Research Council* (MRC) seguint la seqüència descrita per Sharrad: L1 - psoes, flexió del maluc; L2 - múscul adductor, adducció del maluc; L3 - quàdriceps, extensió del genoll; L4 – isquiotibials i glutis, flexió del genoll; L5 - tibialis anterior, dorsiflexió del turmell i S1 - gastrocnemi, soli i glutis, flexió plantar del turmell, extensió del maluc i rotació externa<sup>150</sup>. El nivell metamèric, els músculs guia, els moviments associats i el pronòstic de deambulació per cada nivell neurològic es mostren a la Taula 1.

Nivell neurològic	Múscul guia	Funció	Pronòstic de deambulació i tipus d'ortesi precisada
L1	Psoes	Flexió del maluc	Deambulació per interiors amb KAFO i crosses
L2	Adductor	Adducció del maluc	Deambulació per interiors amb KAFO i crosses
L3	Quàdriceps	Extensió del genoll	Deambulació per la comunitat amb AFO, amb o sense crosses
L4	Isquiotibials / Glutis	Flexió del genoll	Deambulació per la comunitat amb AFO sense crosses
L5	Tibial anterior	Flexió dorsal del turmell	Deambulació per la comunitat amb AFO sense crosses
S1	Gastrocnemi / Soli / Glutis	Flexió plantar del turmell	Deambulació per la comunitat sense dispositius ortèsics

**Taula 1.** Nivell neurològic i pronòstic de deambulació segons la funció del múscul guia. KAFO (*Knee Ankle Foot Orthosis*): ortesi per sobre el genoll. AFO (*Ankle Foot Orthosis*): ortesi per sota el genoll.

Altres causes de morbiditat en aquests pacients són la hidrocefàlia i la malformació d'Arnold-Chiari II. La hidrocefàlia, si no es modifica la història natural de la malformació, tendeix a augmentar durant la gestació i, després del naixement, al voltant del 80% dels nadons requereix la inserció d'una vàlvula de derivació ventriculo-peritoneal<sup>111</sup> per a prevenir el possible compromís intel·lectual<sup>139</sup>. Malgrat inicialment s'havia suggerit la possible associació entre el nivell anatòmic de la lesió i la necessitat de derivació ventriculo-peritoneal<sup>106,151</sup>, això no ha estat demostrat en estudis posteriors<sup>152</sup>. La gravetat de la ventriculomegàlia en l'ecografia de les 19-25 setmanes sí que ha mostrat una correlació amb la necessitat d'implantació d'una vàlvula de derivació. Es considera que la mesura ecogràfica de l'atri ventricular major de 15mm és un factor predictor per la necessitat de vàlvula ventriculo-peritoneal, independentment de la possibilitat de realitzar una cirurgia prenatal<sup>152</sup>. La necessitat de revisió de la vàlvula de derivació ventriculo-peritoneal és especialment significativa durant el primer any de vida que, segons estudis recents, es troba al voltant del 23-45% i es redueix a mesura que augmenta l'edat del pacient<sup>145,153-154</sup>.



Com s'ha comentat prèviament, els disrafismes oberts es troben associats a la malformació d'Arnold-Chiari II de manera gairebé invariable. En la majoria dels casos la malformació és asimptomàtica però quan apareixen símptomes, que generalment és abans dels 3 mesos de vida, aquests poden ser devastadors, essent la principal causa de mort en aquesta població<sup>155-156</sup>. Els símptomes deguts a la compressió del romboencèfal, dels nervis cranials i de la medul·la dependran de l'edat de presentació, essent els més freqüents la disfàgia, la debilitat de les extremitats superiors, la disfunció respiratòria i l'atàxia<sup>145,156</sup>. El tractament quirúrgic dels casos simptomàtics és beneficiós en casos seleccionats i consisteix en la col·locació d'una derivació ventriculo-peritoneal i, en alguns casos, la laminectomia i descompressió de la unió craniocervical<sup>139,157</sup>.

La medul·la ancorada (*tethered cord*) és una síndrome clínica deguda a la fixació medul·lar. És conseqüència de les adherències generades després de la cirurgia per la reparació del MMC, entre els elements neurals prèviament exposats i els teixits circumdants, o bé per la formació d'un quist dermoide i provoca tensió a l'eix neural<sup>139</sup>. Radiològicament el con medul·lar es troba anormalment baix i els seus signes i símptomes inclouen la disfunció motora i sensitiva de les extremitats inferiors, atròfia o hipoplàsia muscular, disminució dels reflexes o hiperreflèxia, incontinença urinària, marxa espàstica i deformitats ortopèdiques<sup>4</sup>. L'alliberament quirúrgic medul·lar pot limitar més danys en alguns pacients però en altres casos la pèrdua funcional pot ser irreversible<sup>139</sup>.

El pronòstic nefrourològic dels pacients amb MMC ha millorat considerablement durant les últimes dècades gràcies als avenços mèdics i quirúrgics que permeten preservar la funció renal d'aquests pacients. El 26% dels pacients sense una valoració urològica correcta desenvoluparà un dany renal<sup>158</sup>. Les complicacions urinàries més freqüents són les infeccions, el reflux vesicoureteral, la incontinença urinària, els càlculs renals i, en últim

terme, la insuficiència renal<sup>159</sup>. Per tal d'evitar l'aparició de complicacions, els objectius del tractament urològic evolucionen amb l'edat. El maneig inicial del nadó se centra principalment en la preservació de la funció renal. En l'edat escolar, la continència urinària i fecal juntament amb la preservació de la funció renal, constitueixen els principals objectius terapèutics. Per als adolescents i adults, la independència i la funció sexual s'han convertit en els objectius més rellevants. L'inici de l'edat adulta representa un període molt difícil per a aquesta població de pacients i, per tant, la cura de la transició adequada és un objectiu molt important per a aquest grup d'edat<sup>79</sup>.

La cateterització intermitent és el mètode de buidament vesical més utilitzat en casos de retenció urinària, el qual evita el romanent urinari, reduint així el nombre d'infeccions, preserva el tracte urinari superior i minimitza els escapaments d'orina. A més, com a tractament de la bufeta neurògena, actualment es disposa de tractaments mèdics com els anticolinèrgics i de múltiples tractaments quirúrgics<sup>159</sup>.

Com a tractament de la disfunció intestinal neurògena, els programes de reeducació intestinal han permès que la taxa de continència fecal en general sigui bona en els pacients amb espina bífida<sup>159</sup>.

## **1.9.Reparació prenatal del mielomeningocele**

L'objectiu principal de la reparació prenatal del MMC és reduir la hidrocefàlia i la malformació d'Arnold-Chiari II i preservar la funció de les arrels nervioses desprotegides, mitjançant la cobertura del defecte. Aquesta idea de cobrir el teixit nerviós prové de l'observació d'altres variants de disrafisme amb menor severitat com són els disrafismes tancats, en els quals, el defecte es troba protegit per una cobertura cutània. Per tal de demostrar que la

cirurgia prenatal era capaç de cobrir el defecte i assolir aquests objectius, es van desenvolupar múltiples estudis en models animals. En les primeres etapes, es van crear defectes vertebrals similars als de la malformació congènita mitjançant agents teratògens, manipulació genètica o lesions quirúrgiques. Les troballes dels estudis van mostrar que les lesions neurològiques i histopatològiques dels models animals eren comparables amb les conegudes dels casos afectes de MMC congènit, tant a nivell motor com per la malformació d'Arnold-Chiari II<sup>63,160-163</sup>. A partir d'aquests resultats van sorgir múltiples tècniques quirúrgiques que permetien el tancament del defecte intraúter en els models animals. Els estudis publicats suggerien que la reparació prenatal del MMC en animals podia preservar la funció neurològica, era capaç de revertir l'herniació del cerebel i de reduir la necessitat de derivació ventriculo-peritoneal<sup>139,164-166</sup>.

Abans del 1997, només es consideraven candidats a cirurgia fetal aquells casos d'anomalies fetals amb risc vital i amb previsió de mals resultats perinatals. No obstant, la important morbiditat i la significativa mortalitat del MMC, juntament amb els resultats prometedors de la investigació amb animals, van portar a la consideració de la cirurgia prenatal per a aquesta malformació<sup>139</sup>. El 1997 es va publicar el primer estudi que va traslladar la cirurgia intraúter del model animal al model humà utilitzant un abordatge fetoscòpic<sup>167</sup> i, un any després, mitjançant cirurgia oberta<sup>168</sup>. Els seus resultats van mostrar una disminució de la taxa d'hidrocefàlia i una millora en la gravetat de l'herniació cerebel·losa amb una reducció significativa de les seqüeles a nivell del sistema nerviós central<sup>167-168</sup>. Donat el risc considerable de morbiditat materna i fetal associades a aquesta cirurgia (ruptura prematura de membranes, dehiscència de la cicatriu uterina, part preterme, corioamnionitis, sagnat, edema agut de pulmó), el 2003 es va dissenyar un assaig clínic aleatoritzat per estudiar la cirurgia fetal oberta del MMC. L'assaig clínic randomitzat conegut com estudi MOMS (*Management of Myelomeningocele Study*) es va dur a terme en tres centres materno-

fetals dels Estats Units: la *University of California, San Francisco*, la *Vanderbilt University* i el *Children's Hospital of Philadelphia* (CHOP). Aquest assaig va investigar els resultats de la reparació prenatal versus la reparació postnatal de MMC i va ser publicat el 2011<sup>111</sup>. Els tres centres que van participar en l'assaig van utilitzar un abordatge quirúrgic estandarditzat incloent una laparotomia materna, histerotomia amb grapes, dissecció de la placoda neural, tancament primari de la duramare i un tancament primari de la pell fetal. El MOMS va demostrar que la reparació prenatal de MMC elimina o corregeix l'herniació cerebel·losa i redueix la necessitat de la col·locació d'una vàlvula de derivació ventrículo-peritoneal als 12 mesos d'edat (40% vs 82%). La reparació prenatal també va millorar la puntuació dels tests de desenvolupament mental i la funció motora als 30 mesos d'edat. Basats en l'eficàcia de la reparació prenatal en aquests resultats inicials, l'assaig es va finalitzar abans del previst donat el benefici clar que la reparació prenatal tenia sobre la reparació postnatal<sup>111</sup>. Els resultats de l'estudi MOMS van provocar un canvi de paradigma en el maneig perinatal del MMC.

Des d'una perspectiva materna, les taxes de complicacions obstètriques i morbiditat associada al procediment quirúrgic van ser significativament més elevades en comparació amb les dones sense cirurgia prenatal, per aquest motiu, amb l'objectiu de minimitzar la morbiditat materna, van sorgir tècniques quirúrgiques mínimament invasives amb un abordatge fetoscòpic<sup>169-170</sup>. Un dels grups pioners en cirurgia mínimament invasiva i el que acumula major casuística és el de Kohl a Alemanya<sup>171</sup>. La tècnica quirúrgica fetoscòpica utilitzada pel grup de Kohl consistia en la introducció de 3 o 4 tròcars amb un accés percutani, insuflació intraamniòtica de diòxid de carboni, dissecció de la placoda neural i cobertura del defecte amb un pegat de col·lagen i Teflon<sup>172-173</sup>. Posteriorment han sorgit altres grups que han proposat variacions de la tècnica mínimament invasiva mitjançant la utilització d'altres tipus de pegats i altres tipus de tancaments cutanis<sup>112,174</sup>. La tècnica publicada per Belfort *et al.* el 2017 consistia en una combinació entre

la tècnica laparotòmica i la fetoscòpica. En aquest cas, l'úter era exterioritzat a través de la laparotomia i, a continuació, s'introduïen 2 tròcars, s'insuflava diòxid de carboni intraamniòtic i finalment es suturava la pell per sobre del defecte<sup>174</sup>. Malgrat els resultats publicats durant els últims anys, autors crítics argumenten que l'alta taxa de ruptura de la membrana i de naixements prematurs juntament amb la impossibilitat de realitzar de manera fiable un tancament hermètic del defecte MMC, la qual comporta la necessitat d'una revisió posterior al part, qüestiona la reparació fetoscòpica del MMC encara que s'associï a menor morbiditat que la reparació fetal oberta<sup>175</sup>.

Tots els estudis publicats, tant amb cirurgia oberta com fetoscòpica, han mostrat bons resultats fetals en quant a la reducció de la necessitat de derivació ventriculo-peritoneal i la millora de l'herniació cerebel·losa. La majoria de grups també han demostrat que la cirurgia prenatal pot millorar els resultats motors respecte els esperats pel seu nivell anatòmic<sup>111-112,171,176</sup>.

Malgrat la taxa de complicacions materno-fetals descrita, les guies actuals recomanen la cirurgia fetal en casos de fetus afectes de MMC en els quals la gestant, després del consell prenatal, no desitja interrompre la gestació.

## **2. Justificació de l'estudi**

---



Durant dècades, davant del diagnòstic prenatal ecogràfic d'un fetus afecte de MMC, la informació que s'ha donat als pares ha estat emfatitzant la discapacitat greu associada a una impossibilitat per la deambulació com a conseqüència de la malformació.

L'enfocament actual de la medicina materno-fetal es basa en proporcionar un assessorament individualitzat als pares davant del diagnòstic d'una malformació fetal. Fins el moment actual han sorgit pocs marcadors pronòstics prenatals que permetin classificar els casos de fetus afectes de MMC segons l'evolució esperada. Els marcadors descrits a la literatura com a predictors de la funció motora són el nivell anatòmic de la lesió i la densitat muscular ecogràfica de les extremitats inferiors<sup>177-178</sup>. Els estudis que analitzen els beneficis de la cirurgia prenatal del MMC, presenten els seus resultats de millora del pronòstic motor utilitzant la comparació del nivell de funció motora del nadó amb el nivell anatòmic de la lesió. No obstant, ja existeixen publicacions on es demostra que no hi ha una bona correlació entre el nivell anatòmic de lesió i el nivell de funció motora postnatal o nivell neurològic<sup>61,105,177</sup>. Per altra banda, la complexitat en l'adquisició de les mesures ecogràfiques de densitat muscular de les extremitats inferiors dificulta la seva aplicació en la pràctica clínica. Així doncs, en l'actualitat, no existeix cap factor predictor del pronòstic motor dels fetus afectes de MMC.



Postnatalment ja es disposa d'un factor predictor del pronòstic de marxa dels nadons amb MMC que, tal que com s'ha comentat anteriorment, és la determinació del nivell neurològic i s'estableix amb l'exploració dels moviments de les extremitats inferiors i dels reflexes osteotendinosos.

La possibilitat d'avançar l'estudi del nivell neurològic postnatal a l'època prenatal podria proporcionar una eina de predicció del pronòstic de deambulació dels casos de MMC abans del naixement.

Partint de la base que la classificació dels nivells metamèrics segons el moviment realitzat ja ha estat descrita<sup>150</sup> i que existeixen múltiples publicacions sobre la capacitat de l'ecografia per valorar els moviments fetals<sup>113-117</sup>, l'exploració ecogràfica sistemàtica dels moviments de les extremitats inferiors en fetus afectes de MMC podria ser utilitzada per establir el nivell neurològic prenatal. Per tant, el nivell neurològic prenatal podria oferir un assessorament individualitzat per ajudar a les parelles en el procés de presa de decisions a l'hora de considerar la interrupció de la gestació o la cirurgia prenatal.

## **3. Hipòtesi**

---



En fetus afectes de mielomeningocele sotmesos a cirurgia intraúter, l'estudi prenatal ecogràfic del nivell neurològic de lesió pot pronosticar el nivell neurològic postnatal i, en conseqüència, la futura capacitat de deambulació.



## **4. Objectius**

---



## **4.1.Objectiu primari**

Correlacionar el nivell neurològic prenatal amb el nivell neurològic postnatal en casos sotmesos a la reparació intraúter del mielomeningocele a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

## **4.2.Objectius secundaris**

4.2.1. Avaluar la reproductibilitat inter- i intraobservador de la interpretació de l'exploració ecogràfica dels moviments de les extremitats inferiors fetals per determinar el nivell neurològic i identificar possibles factors contribuents a la variabilitat.

4.2.2. Correlacionar el nivell neurològic prenatal amb el nivell anatòmic de la lesió en els casos de fetus afectes de mielomeningocele sotmesos a cirurgia intraúter.

4.2.3. Analitzar l'evolució del nivell neurològic en els casos de fetus afectes de mielomeningocele que no van ser sotmesos a cirurgia prenatal.



## *OBJECTIUS*

4.2.4. Descriure els casos de fetus afectes de mielomeningocele valorats a la Unitat de Medicina Fetal de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i analitzar les característiques dels diferents grups terapèutics.

## **5. Subjectes i mètodes**

---



## **5.1. Disseny de l'estudi**

Estudi prospectiu observacional que inclou fetus afectes de MMC avaluats a la Unitat de Medicina fetal de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

## **5.2. Participants**

Es van incloure prospectivament tots els fetus afectes de MMC avaluats a la Unitat de Medicina Fetal de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron entre març del 2011 i octubre del 2015, els quals eren derivats per valorar la possibilitat de cirurgia prenatal. Totes les gestants amb fetus afectes de MMC inclosos a l'estudi desitjaven la intervenció prenatal del MMC i complien els criteris d'inclusió.

### 5.3. Criteris d'inclusió

Els criteris d'inclusió per l'estudi i per la reparació prenatal del MMC eren els següents:

- Gestacions úniques entre 18 i 26 setmanes de gestació
- Fetus afectes de MMC aïllat
- Nivell anatòmic de la lesió entre T1 i S1
- Presència d'herniació cerebel·losa (malformació d'Arnold-Chiari tipus II)
- Absència de cifosi severa, definida com a cifosi amb angle superior a 30°
- Haver realitzat una prova invasiva amb resultat del cariotip normal
- Gestants majors de 18 anys
- Gestants amb capacitat per entendre i signar el consentiment informat

### 5.4. Criteris d'exclusió

- Presència d'anomalies fetals no relacionades amb el MMC (incloent anormalitats cromosòmiques). No es van considerar les anomalies conegudes dins l'espectre malformatiu (malformació d'Arnold-Chiari II, anomalies del cos callós, alteracions posicionals de les extremitats inferiors).
- Presència de cifosi fetal greu
- Índex de massa corporal de la gestant  $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$
- Presència de patologia materna que pugui afectar la cirurgia

## 5.5. Variables d'estudi

- **Variables demogràfiques:** edat materna, paritat (antecedent de parts a terme, preterme, gestacions de bessons, avortaments i fills vius), índex de massa corporal ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ), mètode de concepció (espontània o tècnica de reproducció assistida), factors de risc per MMC (administració de fàrmacs, diabetis mellitus, fills previs amb DTN), profilaxi amb àcid fòlic preconcepcional i cirurgia uterina prèvia.
- **Variables ecogràfiques precirurgia:** mesura de la banya posterior dels ventricles laterals cerebrals (en mil·límetres), presència o absència de la malformació d'Arnold-Chiari tipus II, diàmetre transvers del cerebel (en mil·límetres), nivell neurològic de lesió prenatal, nivell anatòmic de lesió, tipus de disrafisme obert (mielomeningocele o mielocèle), deformitats dels peus i presència o absència d'altres malformacions no relacionades amb el disrafisme.
- **Variables de la ressonància magnètica fetal:** presència o absència d'anomalies del cos callós i presència o absència d'anomalies corticals o medul·lars.
- **Variables de l'estudi del líquid amniòtic:** resultat de la QF-PCR, resultat de l'estudi de *microarray*.
- **Variables ecogràfiques postcirurgia:** nivell neurològic prenatal abans del naixement.
- **Variables postnatales:** edat gestacional en el moment del part, motiu de finalització de la gestació, pes neonatal (en grams), nivell neurològic de lesió del nadó, requeriment de vàlvula de derivació ventriculo-peritoneal.

## **5.6. Valoració prèvia a la intervenció prenatal del mielomeningocele**

A tots els fetus derivats a la Unitat de Medicina Fetal per la valoració del MMC se'ls va realitzar una valoració ecogràfica i se'ls va assessorar de manera individualitzada segons les troballes. A les pacients que, després de l'assessorament, optaven per la cirurgia prenatal i complien els criteris d'inclusió, se'ls va presentar un qüestionari per al registre de les variables demogràfiques.

La valoració ecogràfica prenatal es va realitzar amb un transductor transabdominal de 3–5-MHz de l'equip Samsung Elite WS80A. Durant l'exploració es va confirmar el diagnòstic de disrafisme obert, i es van recollir les variables ecogràfiques precirurgia. També es van valorar les dades necessàries per a la planificació de la cirurgia: la localització de la placenta, la mida del sac del MMC o, en cas de tractar-se d'un mielocèle, la mida de la lesió i la longitud cervical.

Totes les exploracions ecogràfiques van ser realitzades per un metge especialista en medicina materno-fetal amb un alt nivell d'expertesa en ecografia fetal. La primera avaluació del nivell neurològic prenatal sempre es va dur a terme en presència d'un metge especialista en medicina física i rehabilitació per tal de discutir el nivell neurològic que s'establia en aquesta primera exploració ecogràfica (que era la utilitzada per prendre decisions terapèutiques).

Totes les exploracions van ser registrades mitjançant un gravador de DVD per la seva valoració posterior en l'estudi de reproductibilitat intra- i interobservador.

### **5.6.1. Nivell anatòmic**

Per a la valoració del nivell anatòmic es va utilitzar l'obtenció d'imatges seriades en 2D en escala de grisos (mode B) de la columna vertebral fetal

en un pla axial. Juntament amb la imatge 2D, es va utilitzar la captura de volums 3D amb una adquisició a nivell del pla longitudinal de la columna, abastant la columna sencera. Les referència anatòmica utilitzada per a la localització de cada vèrtebra va ser la identificació de T12 amb la visualització de la darrera costella. Des del punt de referència de T12, es va realitzar un moviment caudal del pla d'exploració per cada cos vertebral, comptant consecutivament fins l'aparició de la disrupció de l'arc vertebral posterior. Es va considerar que el nivell anatòmic era la primera vèrtebra amb un defecte de l'arc posterior (absència de l'apòfisi espinosa, obertura de l'arc vertebral i separació laminar) (Figura 9).

### 5.6.2. Nivell neurològic prenatal

El nivell neurològic prenatal va ser determinat mitjançant l'exploració dels moviments espontanis de les extremitats inferiors del fetus per ecografia 2D en escala de grisos.

El temps màxim destinat a l'exploració dels moviments de les extremitats inferiors va ser de 45 minuts. Cadascuna de les extremitats inferiors va ser avaluada per separat i la valoració dels seus moviments va ser realitzada en un pla sagital amb l'obtenció d'una visió de perfil de les articulacions sotmeses a estudi, preferentment amb la cara anterior de les cames enfront de la sonda d'ultrasons, tal com es mostra a la Figura 10.



**Figura 10.** Visió recomanada per l'estudi del nivell neurològic de lesió, en un pla sagital de les extremitats inferiors amb la cara anterior en direcció a la sonda ecogràfica.



Per establir el pla i el temps necessari per a la visualització de tots els moviments es va realitzar un estudi pilot previ en 20 fetus sans d'entre 18 i 22 setmanes sense factors de risc als quals se'ls van explorar els moviments de flexió del maluc, flexió i extensió del genoll i flexió dorsal i plantar del turmell. El resultat de l'estudi pilot va establir que el temps mig necessari per observar tots els moviments d'ambdues extremitats inferiors va ser de 7 minuts amb un rang entre 3 i 15 minuts. Amb aquestes dades i, tenint en compte el temps de repòs conegut dels fetus segons les setmanes de gestació<sup>179</sup>, es va considerar que 45 minuts garantia un temps suficient.

El nivell de lesió neurològica es va definir segons el múscul actiu més distal demostrat per la visualització sistemàtica dels moviments de les extremitats inferiors mitjançant la seqüència següent: quan es visualitzava un moviment de flexió del maluc s'assignava el nivell L1; quan s'objectivava l'extensió del genoll, es considerava L3; quan s'observava la flexió del genoll, L4; quan s'objectivava el moviment de dorsiflexió del turmell, L5; i quan es visualitzava el moviment de flexió plantar del turmell, S1. Tenint en compte que els moviments extensió i rotació externa del maluc no poden ser visualitzats fàcilment intraúter, no va ser possible examinar específicament la funció dels músculs glutis (Taula 1). Per tant, en comparació amb l'examen postnatal, el nivell de lesió L2 no va poder ser establert mitjançant l'ecografia postnatal degut a la dificultat per avaluar la funció del múscul adductor (moviment d'aproximació de les extremitats inferiors a la línia mitja). En aquests casos es va considerar que el nivell neurològic era L1.

### **5.6.3. Altres mesures ecogràfiques**

La valoració de la presència de la malformació d'Arnold-Chiari II es van utilitzar els signes ecogràfics de la llimona i de la banana<sup>94</sup> i amb la visualització de la fossa posterior col·lapsada.

L'assessorament de la ventriculomegàlia es va realitzar amb la mesura d'ambdues banyes posteriors o atris dels ventricles laterals cerebrals en un pla axial transventricular. La mesura va ser obtinguda a nivell del glom del plexe coroïdal, perpendicular a la cavitat ventricular, col·locant els *calipers* a la part interior de la paret dels ventricles<sup>180</sup>. Es va considerar ventriculomegàlia quan la mesura obtinguda era superior a 10 mm (Figura 11) i es va classificar en lleu quan el diàmetre de l'atri es trobava entre 10 i 12 mm, moderada quan mesurava entre 12,1 i 15 mm i severa quan era superior a 15 mm.



**Figura 11.** Mesura ecogràfica de l'atri del ventriclle lateral en fetus afecte de MMC.

La posició dels peus també va ser descrita ja que es pot considerar com a signe indirecte de lesió neurològica. Cada peu es va avaluar per separat i les malformacions es van classificar en 2 grups: avantpeu (adducte o abducte) i retropeu (talo, equí, var o valg).

#### 5.6.4. Exploracions complementàries

A tots els fetus participants se'ls va realitzar una amniocentesi per l'estudi de QF-PCR, cariotip, *microarray* i acetilcolinesterasa. En cas d'alteració cromosòmica o alteració considerada greu en l'estudi de *microarray* els fetus van ser descartats.

També es va realitzar una RM fetal per l'estudi del sistema nerviós central abans de la cirurgia i una altra al voltant de les 28 setmanes de gestació.

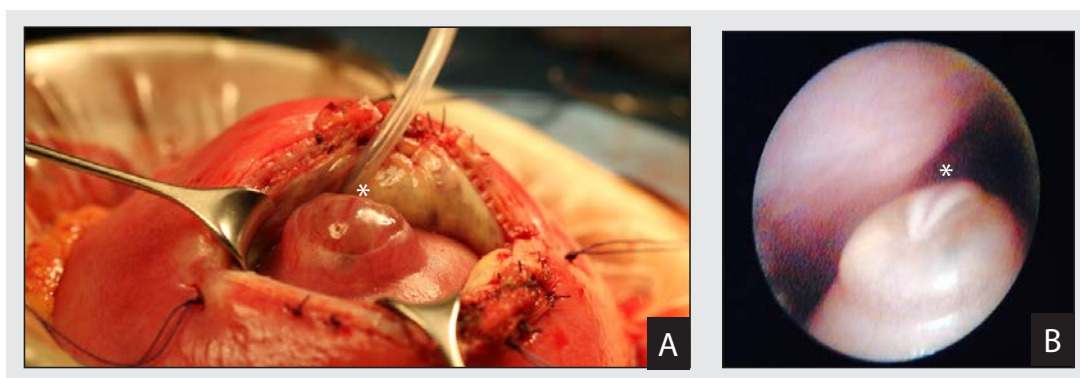
## **5.7. Cirurgia prenatal del mielomenigocele**

La reparació prenatal del MMC va ser realitzada entre les 19 i les 26 setmanes de gestació per un equip expert format per especialistes en medicina materno-fetal, cirurgians pediàtrics amb àmplia experiència en la cirurgia del mielomenigocele i anestesiològs especialistes en cirurgia fetal.

### **5.7.1. Control intraoperatori**

A l'inici de la intervenció, en tots els casos es va administrar anestèsia al fetus mitjançant la injecció intramuscular de Fentanil 15 µg/kg, Atropina 20 µg/kg and Vecuronil 0,2 mg/kg. L'anestèsia materna utilitzada va ser locoregional, mitjançant anestèsia peridural, i general i es va administrar profilaxi antibiòtica amb Cefoxitina.

La tècnica quirúrgica utilitzada va ser la cobertura estanca del defecte de la columna mitjançant la col·locació d'un pegat de membrana de col·lagen de pericardi boví i un segellador quirúrgic. L'abordatge va ser laparotòmic amb exteriorització uterina. L'accés per la cobertura del defecte es va realitzar amb histerotomia (cirurgia oberta) des de març del 2011 fins a març del 2013 i amb cirurgia mínimament invasiva (fetoscòpia) mitjançant la col·locació de 3 tròcars i la introducció de diòxid de carboni prèviament escalfat, segons la tècnica descrita prèviament en el model animal, a partir d'abril del 2013<sup>166,181-182</sup> (Figura 12).



**Figura 12.** Reparació intraúter del mielomeningocele. Visió directa del mielomeningocele fetal i la placoda (\*) a través de la histerotomia, en cas de cirurgia oberta (A) i amb la imatge fetoscòpica en cas de cirurgia mínimament invasiva (B).

La monitorització materna durant la intervenció es va realitzar mitjançant les tècniques convencionals d'electrocardiograma, pulsioximetria i capnografia, pressió sanguínia invasiva i monitorització hemodinàmica mínimament invasiva. També es van monitoritzar periòdicament els gasos i, en els casos realitzats amb abordatge fetoscòpic, la gestant va ser hiperventilada suaument durant el temps d'infusió de diòxid de carboni per facilitar l'eliminació d'una potencial hipercàpnia. La monitorització fetal es va dur a terme amb el control ecogràfic de la freqüència cardíaca fetal.

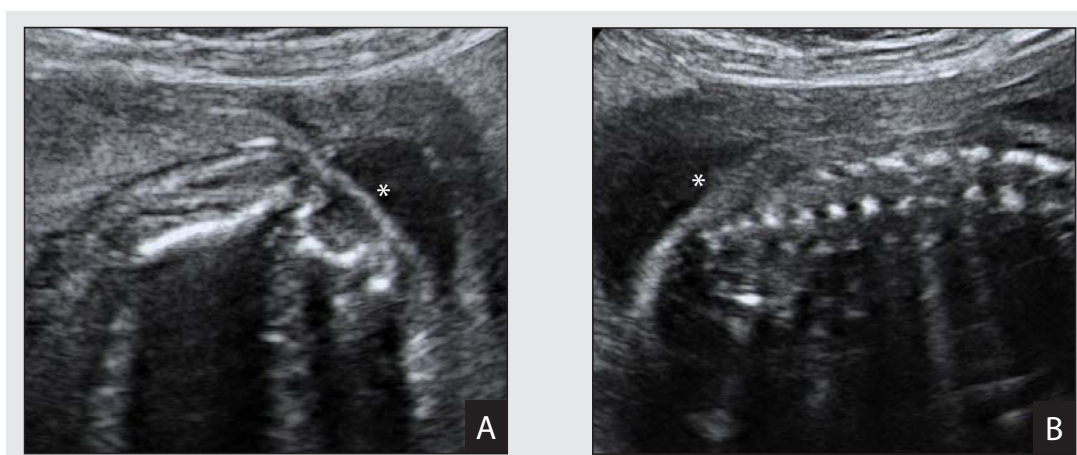
### 5.7.2. Control postoperatori immediat

Durant el postoperatori immediat, la gestant va ser traslladada a la Unitat de cures obstètriques intermèdies (UCOI) i on se li va administrar tocòlisi profilàctica amb Atosiban endovenós. En els casos de cirurgia oberta, també es va afegir sulfat de magnesi, com a tocolític, l'administració del qual es va iniciar durant la cirurgia. El catèter peridural es va deixar col·locat durant 48 hores postintervenció, per l'administració analgèsia. En cas d'aparició de dinàmica uterina es va administrar Indometacina rectal de rescat.

Els controls ecogràfics fetals es van realitzar diàriament durant els dies d'ingrés a la UCOI i, posteriorment, cada dos dies. La finalitat de l'ecografia

era comprovar la viabilitat fetal i la quantitat de líquid amniòtic, visualitzar els moviments fetals i mesurar la longitud cervical.

Les gestants van ser donades d'alta de l'hospital davant l'absència de complicacions, sense dinàmica uterina ni evidència d'escurçament de la longitud cervical i amb el dolor controlat amb analgèsia oral. Posteriorment les visites es van realitzar setmanalment a la Unitat de medicina fetal per comprovar l'estat de la mare i realitzar control ecogràfic de la quantitat de líquid amniòtic, el creixement fetal acord amb les setmanes de gestació, la cobertura del defecte vertebral (Figura 13), la monitorització de la ventriculomegàlia i de la longitud cervical.



**Figura 13.** Imatge ecogràfica prenatal de la cobertura del defecte vertebral (\*) després de la reparació intraúter, en un pla axial (A) i en un pla sagital (B).

## 5.8. Valoració posterior a la reparació prenatal del mielomeningocele

El nivell neurològic fetal va ser avaluat cada 6 setmanes després de la cirurgia fins el naixement, pel mateix especialista que va determinar el nivell neurològic previ a la intervenció.

La finalització de la gestació va ser mitjançant una cesària programada a terme (després de les 37 setmanes), en absència de complicacions fetals o maternes prèvies.

## 5.9. Valoració postnatal del nivell neurològic

Durant les 72 primeres hores després del naixement, un metge especialista en medicina física i rehabilitació (diferent al que avaluava l'ecografia prenatal i sense coneixement del nivell neurològic establert prenatalment), va explorar el nadó i va establir el nivell neurològic postnatal de lesió.

L'avaluació postnatal del nivell neurològic o de funció motora de les extremitats inferiors es defineix com el múscul actiu més distal determinat amb l'exploració física i segueix la seqüència següent: L1 – múscul psoes, flexió del maluc; L2 – múscul adductor, adducció del maluc; L3 – múscul quàdriceps, extensió del genoll; L4 – isquiotibials i glutis, flexió del genoll; L5 - tibial anterior, dorsiflexió del turmell i S1 - gastrocnemi, soli i gluti, flexió plantar del turmell, extensió i rotació externa del maluc (Taula 1). L'exploració va ser complementada amb l'examen dels reflexes osteotendinosos rotulià i aquil·lià, atès que són els corresponents als nivells lumbosacres. Aquesta tècnica d'avaluació va ser considerada com el nostre *gold standard* i els seus components es van extrapolar per a l'avaluació ecogràfica prenatal.

Per tal de validar l'exploració ecogràfica prenatal com a tècnica per establir el nivell neurològic de lesió, es va comparar el nivell observat durant la darrera exploració ecogràfica abans del naixement amb el seu *gold standard*, que era l'avaluació del nivell neurològic postnatal realitzada per especialistes en rehabilitació.

## **5.10. Estudi de reproductibilitat inter-i intraobservador**

Per l'estudi de reproductibilitat es van incloure les gravacions de les exploracions ecogràfiques de fetus afectes de MMC, tant de casos que optaven per la cirurgia prenatal com de casos que decidien realitzar una interrupció de la gestació dins el mateix període de temps. En els casos de fetus que eren sotmesos a cirurgia prenatal, la gravació utilitzada era la de la primera avaluació ecogràfica (prèvia a la cirurgia).

Els criteris d'inclusió i d'exclusió utilitzats per l'estudi de reproductibilitat van ser els mateixos que per l'estudi de correlació entre el nivell neurològic prenatal i el postnatal.

### **5.10.1. Variables d'estudi**

Les variables recollides per aquest estudi van ser: la presentació fetal (cefàlica, podàlica o transversa), la localització de la placenta (anterior, posterior, lateral o prèvia), l'índex de massa corporal de la gestant ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ), el nivell neurològic establert amb ecografia prenatal per l'expert en medicina materno-fetal el dia de la primera exploració, el nivell neurològic establert pel primer observador durant la primera i la segona volta i el nivell neurològic establert pel segon observador en la primera i la segona volta.

### **5.10.2. Observadors**

Amb l'objectiu d'avaluar la fiabilitat de la interpretació d'aquesta nova tècnica ecogràfica, es van seleccionar dos observadors per analitzar les exploracions registrades: el primer, és un especialista en obstetrícia, concretament en el camp del diagnòstic prenatal, introduït en l'estudi de pacients amb espina bífida, àmpliament familiaritzat amb la tècnica i amb l'experiència d'haver

observat 75 exploracions del nivell neurològic prenatal. El segon és un especialista en obstetrícia i en diagnòstic prenatal per ecografia però abans de l'estudi tot just acabava d'aprendre la tècnica de la determinació prenatal del nivell neurològic, descrita anteriorment. L'experiència quantificada del segon explorador era d'haver pogut observar 15 exàmens i, per tant, aquest es va considerar com un "principiant" per l'avaluació dels moviments dels membres inferiors fetals per ecografia.

Els resultats obtinguts per cadascun dels 2 observadors van ser comparats amb els resultats de l'expert en medicina materno-fetal, el qual va ser qui va determinar el nivell neurològic del fetus afecte de MMC en temps real, el dia de l'exploració ecogràfica a la Unitat de medicina fetal.

Ambdós observadors van ser cegats pel nivell neurològic establert per l'explorador expert en medicina materno-fetal en la primera exploració ecogràfica i pels resultats de cadascun d'ells.

En una primera volta, els observadors van visualitzar totes les gravacions de les ecografies realitzades en el transcurs de la primera visita i van registrar els nivells neurològics establerts per a cada fetus en una base de dades creada per a l'avaluació de la reproductibilitat entre els observadors.

Després d'un període de "rentat" de 2 setmanes, es va repetir l'avaluació dels mateixos vídeos (segona volta) per avaluar la **reproductibilitat intraobservador**. Durant aquest període de 2 setmanes, el segon observador, el qual havia estat considerat com un "principiant" per la tècnica d'avaluació del nivell neurològic, va tenir l'oportunitat de comentar les dificultats que havien sorgit durant el procés, però sense donar a conèixer els seus resultats. En resposta, se li van donar instruccions que va poder utilitzar durant aquesta segona volta d'observació dels vídeos.



Els nivells neurològics de lesió establerts per ambdós observadors van ser contrastats amb els nivells determinats inicialment per l'expert en medicina materno-fetal.

La **variabilitat interobservador** va ser estudiada en la primera volta.

Posteriorment, l'evolució dels resultats del segon observador en la segona volta va ser contrastada amb els resultats de l'expert, per tal d'analitzar el **procés d'aprenentatge** de l'observador menys experimentat.

Per a calcular la **variabilitat intraobservador** es van utilitzar els resultats de les avaluacions del primer observador en les dues voltes.

## 5.11. Recollida de dades

Les dades van ser recollides mitjançant un formulari dissenyat per l'estudi i van ser registrades en una base de dades creada específicament per aquest.

## 5.12. Anàlisi estadística

El nivell neurològic de la lesió i el nivell anatòmic del defecte, ambdós avaluats amb ecografia prenatal, es van comparar amb el nivell assignat a l'examen neurològic postnatal per establir la concordança.

Per l'estudi de reproductibilitat, es va calcular la concordança inter- i intraobservador. La mesura de concordança utilitzada en tots els casos va ser l'índex de kappa ponderat ( $w_k$ ), amb un interval de confiança (IC) del 95%. Amb el  $w_k$ , la importància d'un desacord està relacionat amb el nombre de categories amb les quals les variables difereixen. Si les variables estaven en complet acord, llavors  $w_k = 1$  i, si no hi havia concordança entre les variables,  $w_k = 0$ . Un valor  $w_k$  de 0 a 0,4 es va considerar com a concordança marginal, 0,41-0,75 com a bona concordança i 0,76-1,00 com a concordança excel·lent<sup>183</sup>.

Per a comparar les variables categòriques es va utilitzar la prova  $\chi^2$  i la prova de la t de Student per a comparar les mitjanes entre els grups.

Les dades van ser analitzades amb Stata versió 13.1 (StataCorp, College Station, TX, EUA). Un valor de  $p < 0,05$  es va considerar estadísticament significatiu.

### **5.13. Aspectes ètics**

L'estudi va ser aprovat pel comitè d'ètica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (Annex 1). Totes les gestants incloses a l'estudi van ser informades dels objectius de l'estudi, i van signar un consentiment informat (Annex 2).



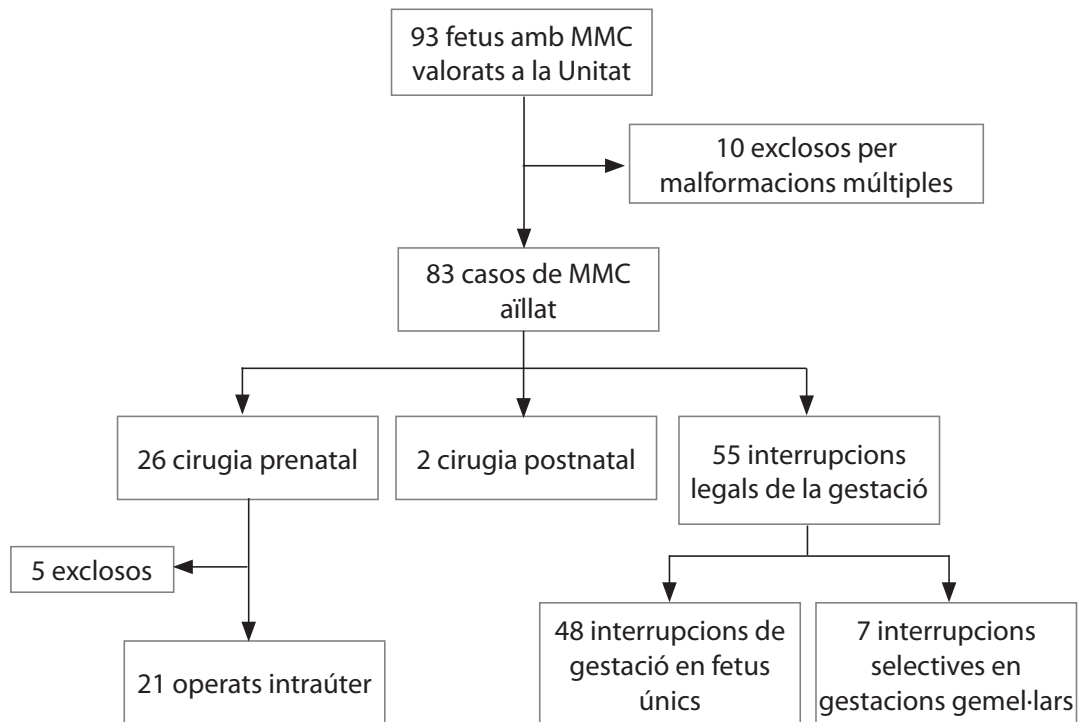
## **6. Resultats**

---



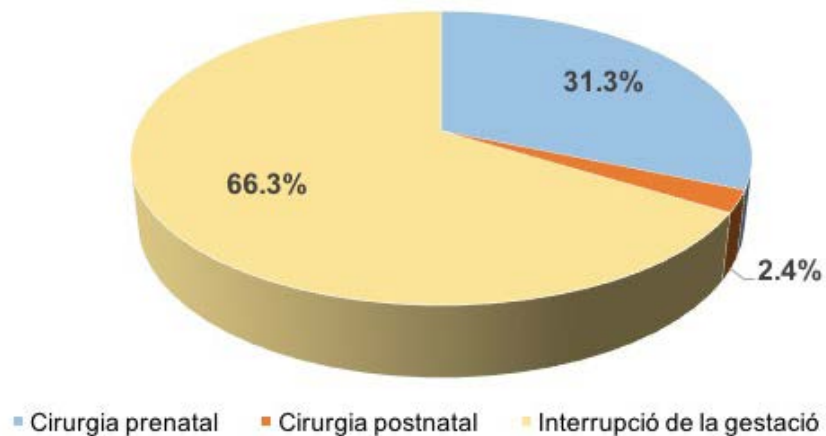
## 6.1. Característiques de la població

Durant el període comprès entre març del 2011 i octubre del 2015, 93 gestants amb fetus afectes de MMC van ser remesos a la Unitat de Medicina Fetal de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron per valoració de la possibilitat de cirurgia prenatal. El diagnòstic de MMC va ser confirmat per ecografia en tots els casos. D'aquests, 10 casos van ser exclosos de l'estudi per tenir MMC dins el context de múltiples malformacions fetals, principalment cardíques. Dels 83 casos de MMC aïllat, sense altres malformacions ecogràfiques, 55 parelles (66,3%), després de l'assessorament, van optar per la interrupció legal de l'embaràs. D'aquestes, 7 casos van ser reduccions fetals selectives en embarassos de bessons dels quals no es va poder disposar de la confirmació anatomopatològica i, per aquest motiu, han estat descartades de l'anàlisi. Vint-i-sis parelles van sol·licitar cirurgia prenatal (31,3%) i dues (2,4%) van decidir seguir el control gestacional habitual i realitzar una reparació postnatal (una d'elles pel fet de tractar-se d'una gestació de bessons amb un d'ells afecte per la malformació). Cinc de les 26 parelles que havien sol·licitat la reparació prenatal MMC van ser exclosos perquè no complien els criteris per a la cirurgia, quedant així 21 casos de cirurgia prenatal inclosos a l'estudi. La inclusió de les pacients segons l'opció terapèutica i la proporció de cada grup segons la decisió de les gestants es mostra a les Figures 14 i 15, respectivament.



**Figura 14.** Diagrama sobre la inclusió de les gestants als diferents grups terapèutics.

### Fetus afectes de mielomeningocele



**Figura 15.** Distribució del casos de mielomeningocele segons la decisió de la gestant després de l'assessorament.

Tots els casos inclosos a l'estudi provenien de derivacions d'altres centres. De les gestants que van optar per la interrupció de la gestació, 48 venien d'altres centres i 7 pertanyien a la població atesa habitualment a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

### 6.1.1. Característiques demogràfiques

Les característiques de la població estudiada mostren que la mitjana d'edat de les gestants es trobava al voltant dels 30 anys tant en les que decidien la interrupció de la gestació com les que optaven per la reparació intraúter. El grup ètnic principal va ser el caucàsic en ambdós grups i es van obtenir diferències significatives en l'origen de les gestants, objectivant la presència de més gestants d'origen nord-africà dins el grup de la cirurgia prenatal i més gestants hispanes al grup de les interrupcions. La majoria de pacients eren primigestes o secundigestes, únicament es va registrar un cas amb una paritat superior a 2 el qual es va decantar per l'opció quirúrgica. No es va registrar cap cas d'antecedent de fill previ amb un defecte del tub neural. La mitjana de l'índex de massa corporal va ser de 23,0 pel grup que va decidir la interrupció de l'embaràs i 22,7 pels casos de cirurgia prenatal, ambdós considerats normals segons la definició de l'OMS. El 8% de les interrupcions i el 4% dels operats prenatalment eren gestacions aconseguïdes amb una tècnica de reproducció assistida (en tots els casos mitjançant fecundació in vitro). Les principals dades demogràfiques de totes les gestants valorades a la Unitat de Medicina Fetal es mostren a la Taula 2.

		ILE (N=48)	Cirurgia prenatal (N=21)	Valor p
Edat materna (anys)		31,4 (16 – 41)	30,0 (23 – 37)	0,22
Ètnia	Caucàsica	49	18	<b>0,03</b>
	Hispanica	3	0	
	Asiàtica	1	0	
	Nord-Africana	0	3	
Paritat	0	24	8	0,39
	1	21	10	
	2	3	2	
	3	0	1	
Reproducció assistida		4	1	0,60
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )		23,0 (17,3 – 31,6)	22,7 (16,4 – 33,9)	0,78

**Taula 2.** Dades demogràfiques de les gestants portadores de fetus afectes de MMC. ILE: Interrupció legal de la gestació. IMC: Índex de massa corporal.



L'anamnesi va revelar que una gestant de cada grup prenia àcid valproic com a tractament antiepilèptic i cap d'elles havia estat diagnosticada de diabetis mellitus. A les gestants que van optar pel tractament quirúrgic prenatal se'ls va interrogar sobre la profilaxi amb àcid fòlic. Cinc d'elles (27,8%) havien iniciat la profilaxi amb 0,4 mg àcid fòlic entre 2 i 3 mesos abans de l'embaràs, 10 (55,5%) van començar l'administració quan van obtenir la prova d'embaràs positiva i 3 (16,7%) no havien començat a prendre'n quan van arribar per la primera valoració al nostre centre.

### **6.1.2. Característiques ecogràfiques**

Totes les gestants es trobaven en el segon trimestre de l'embaràs el moment de la primera exploració ecogràfica a la Unitat. La mitjana de l'edat gestacional en la primera ecografia va ser superior en les gestants que desitjaven cirurgia prenatal, amb un 66,7% dels casos per sobre les 23 setmanes. Aquestes diferències en l'edat gestacional van ser estadísticament significatives ( $p=0,04$ ).

La mitjana del diàmetre de la banya posterior del ventricle lateral va ser de 9,6 mm i 10,9 mm en el grup de les interrupcions i de la cirurgia prenatal, respectivament. Es va obtenir una major proporció de casos amb de ventriculomegàlia moderada (12,1 – 15 mm) en el grup de la intervenció intraúter amb diferències significatives ( $p<0,01$ ). En tots els casos es va objectivar ecogràficament la malformació d'Arnold-Chiari II.

Pel que fa a la posició dels peus, dins el grup que va optar per la interrupció de l'embaràs, 18 fetus presentaven una malposició de peus unilateral o bilateral. Dins el grup que havia decidit realitzar la intervenció, 7 casos presentaven malposició del peus, dels quals 3 eren per peu var (bilateral en un fetus i unilateral en dos) i 4 per peu talo

(bilateral en tres i unilateral en un fetus). En total, al voltant d'un terç dels casos en ambdós grups presentaven malposició de peus.

Les troballes ecogràfiques estan representades a la Taula 3.

	ILE (N=48)	Cirurgia prenatal (N=21)	Valor p
Edat gestacional en l'exploració	21,2 (16,0 – 28,0)	22,3 (18,7 - 25,7)	<b>0,04</b>
Diagnòstic abans de les 23 setmanes	42 (92,5%)	14 (66,7%)	<b>0,04</b>
Diàmetre del ventricle lateral	9,6 (3,7 - 20)	10,9 (5,4 – 19)	0,19
VL <10 mm	26 (54,2%)	8 (38,1%)	<b>&lt;0,01</b>
VL 10-12 mm	14 (29,2%)	2 (9,5%)	
VL 12,1-15 mm	4 (8,3%)	10 (47,6%)	
VL >15 mm	2 (4,2%)	1 (4,8%)	
NA	2 (4,2%)	0	
Malposició de peus	18 (37,5%)	7 (33,3%)	0,74

**Taula 3.** Troballes ecogràfiques de la primera exploració dels fetus afectes de MMC a la Unitat de Medicina Fetal. ILE: interrupció legal de l'embaràs. VL: ventricle lateral. NA: no aplicable.

## 6.2. Resultats de l'estudi prenatal previ a la cirurgia

A totes les gestants que desitjaven la reparació prenatal se'ls va practicar una amniocentesi per l'estudi del cariotip fetal i *microarray*. En l'estudi de *microarray* es va detectar un cas de deleció (15q25.2q25.3) i un cas d'inversió (invXq13.1q21.1). Els genetistes i neuròlegs pediàtrics de l'Hospital Vall d'Hebron van predir un bon pronòstic per a ambdues alteracions, sent considerades lleus. Per aquest motiu, aquestes troballes no van contraindicar la intervenció prenatal. Els estudis genètics prenatals dels altres casos sotmesos a cirurgia van ser normals.

La RM fetal va ser realitzada en tots els casos de cirurgia prenatal i va confirmar la presència del disrafisme, de la malformació d'Arnold-Chiari II i de la ventriculomegàlia quan aquesta hi era present. També va proporcionar informació sobre la presència d'anomalies del cos callós i alteracions subependimàries, algunes d'elles no havien pogut ser visualitzades per ecografia. La RM va informar de la presència d'anomalies del cos callós, de tipus agenèsia parcial o hipoplàsia, en 15 dels 18 fetus que havien de ser sotmesos a cirurgia intraúter (83,3%). A més, en un dels casos que va ser exclòs per la cirurgia, la imatge de la RM va revelar la presència d'heterotòpies.

### **6.3. Anàlisi dels resultats del nivell anatòmic del mielomeningocele**

El nivell anatòmic de lesió determinat durant la primera exploració ecogràfica fetal, va ser lumbar en la majoria dels casos (94%). En 5 casos, la primera vèrtebra amb defecte de l'arc posterior es va localitzar en un nivell lumbar alt (entre L1 i L2), en 6 casos es va considerar que es trobava a nivell lumbar mig (L3) i en 6 casos es va situar a nivell lumbar baix (entre L4 i L5). Solament en un cas el nivell anatòmic assignat es va situar a la part dorsal de la columna, concretament a la novena vèrtebra dorsal.

### **6.4. Reparació prenatal del mielomeningocele**

La intervenció es va dur a terme entre les 21,2 i les 26,6 setmanes de gestació, mitjançant cirurgia oberta en set casos i amb un abordatge fetoscòpic als 14 restants. El tipus de defecte va ser mielomeningocele en 15 casos i mielocèle en 3.

## 6.5. Seguiment postquirúrgic

La mitjana de l'edat gestacional en el moment de la cesària va ser 33,1 setmanes (rang de 26,2 - 38,4 setmanes) i la mitjana dels pesos dels nadons va ser 2.042,4 g (rang de 750 – 3.350 g).

Es va produir una pèrdua de seguiment en un dels casos, degut a que la cesària va tenir lloc a Argentina i dos altres casos van ser exclosos de l'anàlisi després del part: el primer, degut a la mort neonatal a causa d'una corioamnionitis a les 26,2 setmanes i el segon, perquè després del naixement del nadó es va comprovar que la cobertura del defecte de la columna no era completa i, per tant, no es podia assegurar que s'hagués aconseguit l'efecte protector del teixit nerviós durant la gestació.

## 6.6. Anàlisi dels resultats del nivell neurològic prenatal

La valoració ecogràfica dels moviments d'ambdues extremitats inferiors de tots els fetus sotmesos a reparació prenatal del MMC va ser realitzada entre 1 i 3 setmanes abans del part, per determinar el nivell neurològic de lesió.

Durant els 45 minuts d'exploració ecogràfica, en 9 fetus es va visualitzar el moviment de flexió del maluc, extensió del genoll, flexió del genoll, flexió dorsal i plantar del turmell de manera simètrica a les dues extremitats inferiors i, per tant, es va determinar que el seu nivell neurològic prenatal era S1. En 4 casos, durant el temps establert, es van poder observar per ecografia els moviments de flexió del maluc, extensió del genoll, flexió del genoll i flexió dorsal del turmell sense aconseguir

veure el moviment de flexió plantar del turmell. En aquests casos el nivell neurològic assignat va ser L5. En 4 fetus, es objectivar el moviment de flexió del maluc i flexo-extensió del genoll sense visualitzar-se la resta de moviments, per tant, els va correspondre un nivell neurològic L4. Els nivells neurològics obtinguts van ser simètrics per les dues extremitats en tots els fetus excepte un. En aquest cas, es va objectivar la flexió plantar del turmell només a l'extremitat inferior esquerra, mentre que a la dreta l'únic moviment del turmell observat fa ser el de flexió dorsal. Per tant, es va considerar que el seu nivell neurològic era L5 a la dreta i S1 a l'esquerra.

Cap fetus sotmès a cirurgia va mostrar canvis en el nivell neurològic de lesió des de la primera exploració, realitzada abans de la cirurgia, fins a l'última exploració, realitzada immediatament abans del naixement.

## **6.7. Anàlisi dels resultats del nivell neurològic de lesió postnatal**

L'exploració postnatal dels moviments de les extremitats inferiors del nadó i dels reflexes osteotendinosos va establir que el nivell neurològic era S1 en 7 dels 18 nounats, L5 en 8 i L4 en 3 d'ells. Els nivells neurològics establerts durant l'avaluació postnatal van ser sempre simètrics.

Els nivells de lesió neurològica establerts en l'última avaluació ecogràfica prenatal i en l'examen postnatal dels 18 nounats inclosos a l'estudi de la població final es resumeixen a la Taula 4, juntament amb el nivell de la lesió anatòmica (establert durant la primera ecografia), l'edat gestacional en el moment de la cirurgia i el tipus d'abordatge quirúrgic (obert vs fetoscòpic).

Cas	Tipus de cirurgia	Nivell anatòmic prenatal	EG a la cirurgia (setmanes)	Nivell neurològic prenatal postintervenció		Nivell neurològic postnatal (bilateral)
				Dreta	Esquerra	
1	Oberta	L1	23.5	S1	S1	L5
2	Oberta	L2	22.2	L4	L4	L4
3	Oberta	L5	24.3	S1	S1	S1
4	Oberta	L3	22.6	S1	S1	S1
5	Oberta	L3	25.6	L4	L4	L4
6	Oberta	L4	25.2	L5	S1	L5
7	Fetoscòpica	L2	23.3	L4	L4	L4
8	Fetoscòpica	L5	24.3	S1	S1	S1
9	Fetoscòpica	L3	24.5	S1	S1	S1
10	Fetoscòpica	L5	26.3	S1	S1	S1
11	Fetoscòpica	L4	21.2	L5	L5	L5
12	Fetoscòpica	L4	25.5	L5	L5	L5
13	Fetoscòpica	L3	22.4	S1	S1	L5
14	Fetoscòpica	L2	23.0	S1	S1	S1
15	Fetoscòpica	L3	23.5	L5	L5	L5
16	Fetoscòpica	L1	23.3	L5	L5	L5
17	Fetoscòpica	L3	26.6	L4	L4	L5
18	Fetoscòpica	T9	26.2	S1	S1	S1

**Taula 4.** Nivells neurològics de lesió en fetus / nounats amb MMC operats intraúter. EG: edat gestacional.

## 6.8. Correlació entre les exploracions prenatales i postnatales

La concordança observada entre l'avaluació prenatal i postnatal del nivell neurològic va ser del 91,7% (concordança esperada: 59,3%) pel costat dret ( $w_k=0,80$ ; IC 95%, 0,54 – 1,00) i del 88,9% (concordança esperada: 58,6%) pel costat esquerre ( $w_k=0,73$ ; IC 95%, 0,47 – 0,94).

En comparar el nivell anatòmic amb el nivell neurològic postnatal, es va obtenir una concordança del 62,0% (concordança esperada: 61,1%) i el  $wk$  va ser de 0,024 (IC 95%, 0,002 – 0,085).

El diagnòstic prenatal de la malposició de peus va ser confirmat després del naixement en tots els casos excepte un, en el qual el diagnòstic prenatal informava de la presència d'un únic peu talo que va resultar ser una malformació bilateral després del naixement.

La Taula 5 mostra la informació disponible de tots els casos que no van optar per la interrupció de la gestació i els quals no complien els criteris d'inclusió per poder ser sotmesos a la reparació prenatal o que van decidir realitzar una cirurgia postnatal. Es va poder constatar un empitjorament del nivell neurològic postnatal respecte l'establert en la primera ecografia en els casos 1, 2 i 6. En el cas 1, el nivell neurològic determinat en la primera ecografia va ser S1 per l'extremitat inferior dreta i L4 per l'esquerra i l'exploració després del naixement va establir que el seu nivell neurològic era L4 bilateral. En el cas 2, el nivell neurològic prenatal establert va ser L5 bilateral mentre que el nivell neurològic postnatal va resultar L4. Respecte el cas 6, el nivell neurològic de lesió en la primera exploració a les 20.1 setmanes de gestació va ser S1 per ambdues extremitats, es va objectivar una progressió a L4 per l'extremitat dreta a la darrera ecografia disponible, 5 setmanes abans del naixement i, finalment, el nivell neurològic postnatal va ser L2 dret i L3 esquerre.

Per la resta de casos, degut a què es tractava de gestacions gemel·lar amb reducció selectiva del fetus amb la malformació, no es va poder disposar d'una exploració postnatal per determinar el seu nivell neurològic. No obstant, el nivell neurològic de lesió del cas 3 va variar durant la gestació, passant de ser S1 bilateral en la primera exploració ecogràfica a L5 per l'extremitat inferior dreta i L1 per l'esquerra a la darrera ecografia, una setmana abans de la finalització de la gestació.

Cas	Motiu d'exclusió*	EG en la primera ecografia (setmanes)†	Nivell neurològic prenatal a la primera ecografia		Nivell neurològic postnatal (primeres 72h postpart)		Resultats (EG (setmanes))
			Dreta	Esquerra	Dreta	Esquerra	
1	Optar per cirurgia postnatal	24+0	S1	L4	L4	L4	Nascut viu (34+5)
2	Optar per cirurgia postnatal	23+1	L5	L5	L4	L4	Nascut viu (34+3)
3	Gestació gemel·lar	19+1	S1	S1	NA	NA	Feticidi selectiu (31+2)
4	Gestació gemel·lar	29+5	L4	L4	NA	NA	Feticidi selectiu (30+5)
5	Gestació gemel·lar	17+1	S1	L5	NA	NA	Feticidi selectiu (31+1)
6	Gestació gemel·lar	20+1	S1	S1	L2	L3	Nascut viu (34+1)
7	DTN cervical	18+6	L4	L5	NA	NA	Pèrdua de seguiment

**Taula 5.** Característiques dels casos amb espinabífida que no van realitzar cirurgia prenatal i dels casos dels pares dels quals no van optar per la interrupció de la gestació al moment del diagnòstic. \* Motiu pel qual la cirurgia no es va realitzar abans del naixement. † Edat gestacional (EG) en la primera avaluació ecogràfica del nivell neurològic de lesió. NA: no aplicable. DTN: defecte del tub neural.

## 6.9. Evolució postnatal dels nadons sotmesos a cirurgia prenatal del mielomenigocele

El nivell neurològic, tant prenatal com postnatal, que es va assignar als nens/es participants en l'estudi va ser L4 o inferior, per tant, es va pronosticar una futura capacitat de marxa en tots els casos. En el moment de finalització de l'estudi, 12 infants eren majors de 12 mesos: 7 entre 12 i 18 mesos i 5 majors de 18 mesos. Dins el grup d'edat compresa entre els 12 i els 18 mesos, 5 havien iniciat la



marxa amb ajuda i 2 encara no caminaven. De 18 mesos en endavant, hi havia 5 infants i tots ells caminaven de manera independent. Els casos amb un nivell neurològic postnatal S1 caminaven per la comunitat sense necessitat d'utilitzar cap dispositiu ortèsic ni crosses. La resta dels infants van precisar ortesis de tipus AFO, un d'ells inicialment amb l'ajuda d'un caminador. Els resultats motors dels 5 infants amb la marxa independent consolidada es troben a la Taula 6.

Cas	Nivell neurològic prenatal	Nivell neurològic postnatal	Marxa
1	S1	L5	Independent per la comunitat amb AFO sense crosses
2	L4	L4	Independent per la comunitat amb AFO amb caminador
3	S1	S1	Independent per la comunitat sense ortesis ni crosses
4	S1	S1	Independent per la comunitat sense ortesis ni crosses
5	L4	L4	Independent per la comunitat amb AFO sense crosses

**Taula 6.** Resultats motors dels infants amb una marxa independent establerta. AFO: ankle foot orthosis

## 6.10. Estudi de reproductibilitat

Per l'estudi de reproductibilitat es van incloure les gravacions de les exploracions ecogràfiques de 28 fetus afectes de MMC. Catorze d'ells van ser sotmesos a cirurgia prenatal i 14 van ser interrupcions de la gestació.

### 6.10.1. Característiques de la mostra de l'estudi de reproductibilitat

La mediana de l'edat gestacional en el moment de l'ecografia va ser de 21,5 setmanes (rang interquartil 20,6 – 24,5) i la presentació fetal va ser cefàlica en

17 casos, natges en 9 casos i transversa en 2. La placenta estava localitzada a la cara anterior de l'úter en el 43% dels casos. La mediana de l'IMC de les gestants va ser de 22,2 (rang 16,7 – 33,9). Dues pacients tenien un IMC  $\geq 25$  o  $< 30$  (considerat com a sobrepès) i unes altres 2 tenien un IMC  $\geq 30$  (considerat com a obesitat segons la definició de l'OMS).

### **6.10.2. Variabilitat inter- i intraobservador**

Es va poder completar satisfactòriament l'avaluació del nivell neurològic de lesió en totes les exploracions. Els resultats dels nivells neurològics assignats per ambdós observadors tant en la primera com en la segona volta es troben detallats a la Taula 7.

#### **a) Variabilitat interobservador**

Els resultats obtinguts de l'anàlisi de variabilitat entre el primer observador en la primera volta i els resultats de l'expert mostraven una concordança del 94,6% (concordança esperada: 69,7%) i un índex wk de 0,82 (IC 95%, 0,65 – 0,95).

En el cas del segon observador, la concordança obtinguda entre els nivells neurològics determinats per ell i els nivells determinats per l'expert en la primera volta era del 89,3% (concordança esperada: 68,2%) amb un índex wk de 0,66 (IC 95%, 0,39 – 0,85).

L'estudi de variabilitat entre els dos observadors en la primera volta va mostrar una concordança del 91,1% (concordança esperada: 68,6%), que representava un wk de 0,72 (IC 95%, 0,43 – 0,89).

La discordança entre els 2 observadors i l'avaluador expert, quan existia, consistia principalment en la diferència d'un nivell.

## RESULTATS

Cas	EG	Presentació	Placenta	Expert	O1V1	O1V2	O2V1	O2V2
1	25,4	Cefàlica	Anterior	S1	L5	S1	L5	L5
2	25,0	Cefàlica	Posterior	L5	L5	L5	L5	L5
3	25,2	Cefàlica	Posterior	L4	L4	L4	L4	L4
4	24,5	Cefàlica	Posterior	S1	S1	S1	S1	L5
5	22,0	Cefàlica	Posterior	S1	S1	S1	S1	S1
6	24,1	Cefàlica	Anterior	S1	S1	S1	S1	S1
7	25,3	Cefàlica	Posterior	S1	S1	S1	S1	S1
8	21,1	Cefàlica	Anterior	L5	S1	S1	S1	S1
9	22,1	Podàlica	Anterior	L4	L3	L3	L3	L3
10	21,2	Podàlica	Posterior	L5	S1	S1	L5	L5
11	20,1	Cefàlica	Posterior	L5	L5	L5	L5	L5
12	25,2	Podàlica	Posterior	S1	S1	L5	S1	S1
13	24,5	Cefàlica	Posterior	L4	L5	L5	L5	L5
14	21,0	Podàlica	Posterior	S1	S1	S1	S1	S1
15	20,5	Cefàlica	Anterior	S1	S1	S1	L4	L4
16	21,1	Podàlica	Anterior	L2	L2	L2	L2	L2
17	21,4	Cefàlica	Posterior	L2	L2	L2	L2	L2
18	21,5	Podàlica	Anterior	L3	L4	L4	L3	L3
19	20,6	Cefàlica	Posterior	S1	S1	S1	L5	L5
20	20,3	Transversa	Posterior	S1	S1	S1	S1	S1
21	20,1	Podàlica	Anterior	S1	S1	S1	S1	S1
22	28,0	Podàlica	Posterior	S1	S1	S1	S1	S1
23	20,5	Cefàlica	Anterior	S1	S1	S1	S1	L5
24	22,4	Cefàlica	Anterior	L4	L4	L4	S1	L4
25	21,5	Cefàlica	Posterior	L4	L4	L4	L3	L3
26	20,3	Transversa	Anterior	S1	S1	S1	L5	S1
27	20,2	Cefàlica	Anterior	L5	L5	L5	S1	L5
28	21,1	Podàlica	Posterior	S1	S1	S1	S1	S1

**Taula 7.** Dades crues de les exploracions registrades i avaluades pels dos observadors. EG: L'edat gestacional al moment de l'exploració ecogràfica. O1: Primer observador. O2: Segon observador. V1: Primera volta de l'observació de vídeos. V2: Segona volta de l'observació de vídeos. Expert: nivell neurològic assignat per l'expert especialista en medicina materno-fetal i l'especialista en Rehabilitació mitjançant ecografia prenatal.

### b) Variabilitat intraobservador

L'anàlisi de l'estudi de variabilitat dels nivells neurològics establerts pel primer observador en la primera volta respecte els determinats per ell mateix durant la segona volta, va obtenir una concordança del 98,2% (concordança esperada: 70,3%) amb un índex wk de 0,94 (IC 95%, 0,79 – 1,00).

Els valors de l'índex de kappa ponderat per l'anàlisi de la variabilitat intra- i interobservador per ambdós observadors i per les dues voltes d'avaluació dels vídeos, es presenten a la Taula 8.

Variables contrastades					Concordança (%)	Concordança esperada (%)	wk	ES	IC 95%
E	O1		O2						
	V1	V2	V1	V2					
X	X				94,6	69,7	0,82	0,14	0,65-0,95
X		X			94,6	69,7	0,82	0,14	0,67-0,94
X			X		89,3	68,2	0,66	0,13	0,39-0,85
X				X	91,1	67,6	0,72	0,13	0,48-0,88
	X		X		91,1	68,6	0,72	0,13	0,43-0,89
	X			X	92,9	67,8	0,78	0,13	0,59-0,92
	X	X			98,2	70,3	0,94	0,14	0,79-1,00
			X	X	94,6	67,0	0,84	0,13	0,60-0,96

**Taula 8.** Anàlisi estadística dels nivells neurològics assignats després de visualitzar les gravacions de les exploracions ecogràfiques: concordança entre els dos observadors i respecte la valoració de l'expert. ES: Error estàndard. IC del 95%: interval de confiança del 95%. O1: Primer observador. O2: Segon observador. V1: Primera volta de l'observació de vídeos. V2: Segona volta de l'observació de vídeos. E: nivell neurològic assignat per l'expert especialista en medicina materno-fetal i l'especialista en Rehabilitació mitjançant ecografia prenatal. wk: índex de kappa ponderat.

#### 6.10.3. Procés d'aprenentatge del segon observador

Durant el període de 2 setmanes entre la primera i la segona volta de visualització de vídeos, les principals dificultats manifestades pel segon

observador van estar relacionades amb la interpretació de moviments subtils del turmell i de moviments aïllats dels dits del peu. Les instruccions proporcionades per a interpretar correctament els moviments del turmell fetal es basaven en l'anàlisi de l'amplitud de l'arc descrit pel peu en moviment: perquè un moviment de flexió del turmell, tant de flexió dorsal com de flexió plantar, pugui ser considerat com a efectivament present, l'arc descrit pel peu ha de ser superior a 45 graus. Els moviments aïllats dels dits del peu del fetus, sense la mobilització d'altres parts del peu, van ser considerats com a moviments involuntaris i, per tant, no es van tenir en compte a l'hora de determinar el nivell neurològic de lesió.

La concordança entre els nivells neurològics assignats pel segon observador, menys experimentat, durant la segona volta i els nivells establerts per l'expert, va ser del 91.1% (concordança esperada: 67,6%) i l'índex wk de 0,72 (IC 95%, 0,48 – 0,88).

#### **6.10.4. Comparació de les variables fetals**

Quan es van comparar de manera global les diferents variables fetals per a la visualització dels moviments de les extremitats inferiors, es va trobar una lleugera tendència a obtenir avaluacions més reproduïbles quan la placenta estava localitzada a la cara posterior i la presentació fetal era podàlica (Taula 8).

## **7. Discussió**

---



La finalitat de l'estudi era demostrar que el nivell neurològic establert per ecografia en fetus sotmesos a la reparació prenatal del MMC es correlaciona amb el nivell neurològic postnatal i que, per tant, pot proporcionar una eina fiable per predir la futura capacitat de deambulació. Les troballes més importants en relació amb els objectius marcats han estat, en primer lloc, que el nivell neurològic prenatal, establert per ecografia, presenta una concordança excel·lent amb el nivell neurològic postnatal, establert amb l'exploració física del nounat. És a dir, que el nivell neurològic de lesió pot ser avaluat prenatalment amb una exploració ecogràfica i que es correlaciona de manera acurada amb el millor predictor de la futura capacitat de deambulació en pacients amb MMC reparat intraúter. Per contra, la segona troballa important fa referència a què el nivell anatòmic de lesió establert per ecografia no ha resultat concordant amb el nivell neurològic postnatal atès que la concordança observada no difereix de la concordança esperada per atzar.

Per a la classificació dels nivells neurològics de lesió, el desacord és més o menys important depenent del nombre de categories amb el qual les variables difereixen. Per això es va decidir l'ús de l'índex de kappa ponderat per mesurar la concordança entre les diferents tècniques. En els resultats obtinguts, destaca el fet que el nivell neurològic establert abans i després



del naixement en cap cas va diferir en més d'un nivell per sobre o per sota. La importància d'aquest aspecte roman en l'escassa variació a nivell del pronòstic de marxa que implica la diferència d'un sol nivell.

L'estudi MOMS<sup>111</sup> va demostrar que la cirurgia intraúter millora la malformació de Chiari i redueix la necessitat de vàlvula de derivació ventriculo-peritoneal en comparació amb la cirurgia postnatal clàssica. Actualment encara no ha estat ben establert si la reparació intraúter realment preserva el nivell neurològic d'aquests pacients ja que no s'ha realitzat una valoració inicial del nivell neurològic del fetus. Per tant, l'estudi MOMS, el qual ha estat considerat el punt d'inflexió en el canvi d'actitud envers l'assessorament del MMC, presenta dues limitacions respecte de la valoració del nivell neurològic d'aquests pacients: (1) no es va disposar de cap avaluació prenatal individualitzada o classificació de la funció motora i (2) es va assumir que el nivell anatòmic de lesió era equivalent al nivell de funció motora.

Ja existeixen diferències significatives publicades a la literatura entre el nivell anatòmic de lesió i el nivell neurològic amb diferències reportades de fins a 6 nivells per sobre o per sota<sup>61,105,113,177</sup>. Així doncs, si ja és conegut que el nivell anatòmic no prediu de manera acurada la funció motora a llarg termini, per a valorar l'impacte de la cirurgia intraúter en la funció neurològica postnatal, és necessari conèixer el nivell neurològic prenatal abans de la intervenció amb un mètode més precís que el nivell anatòmic. En aquest sentit, els resultats obtinguts amb el present estudi demostren que la predicció de la capacitat de deambulació hauria estat molt menys precisa si haguéssim utilitzat com a eina pronòstica prenatal el nivell anatòmic enlloc del nivell neurològic de lesió.

Cinc dels nens operats amb cirurgia prenatal havien consolidat la marxa independent per la comunitat en el moment de finalització de l'estudi. Aquesta capacitat de marxa es correspon amb el pronòstic establert per

aquests infants durant l'estudi, mitjançant la determinació prenatal del nivell neurològic. En 4 dels 5 casos, el tipus d'ortesi que van precisar va ser el previst segons el nivell neurològic prenatal que es va assignar. En un cinquè cas es va requerir, a més a més, l'ajuda d'un caminador (els rehabilitadors experts del nostre hospital reconeixen que, a vegades, s'ha de hiperortetitzar a l'època d'inici de la marxa). Aquestes dades requereixen seguiment per confirmar que l'evolució de la resta de nadons es correlaciona igualment amb la predicció prenatal.

És ben cert que hi ha circumstàncies que poden condicionar el tipus de desplaçament dels pacients amb MMC durant la seva vida adulta. Existeixen factors coneguts com la pobra estimulació durant la infància, l'assessorament en centres no especialitzats, l'escassa motivació personal, les complicacions quirúrgiques que puguin aparèixer al llarg de la vida o l'obesitat que podrien fer que individus amb capacitat per la deambulació no mantinguin aquesta habilitat al llarg del temps<sup>184</sup>. No obstant, l'element determinant de la capacitat de l'individu per caminar segons el tipus de lesió nerviosa i muscular és el nivell neurològic. Per tant, el nivell neurològic indica la màxima capacitat de marxa. A partir d'aquest nivell, la pèrdua d'habilitats podrà dependre d'altres factors que no són previsibles en el moment del part.

L'objectiu de la reparació prenatal del MMC és la cobertura de les arrels nervioses desprotegides per frenar el seu deteriorament durant l'etapa intrauterina<sup>139</sup>. La teoria del deteriorament progressiu de la funció motora durant la gestació, deguda a l'exposició perllongada del teixit neural al líquid amniòtic i pel traumatisme pel fregament persistent amb les parets de l'úter (hipòtesi del *second hit*) encara no ha estat corroborada amb estudis prospectius dels moviments fetals. Únicament s'ha pogut demostrar en estudis histopatològics experimentals en animals. Així, estudis en rosegadors<sup>185</sup> i en el model oví<sup>181</sup>, entre d'altres, van demostrar que els fetus

amb defectes tipus MMC creats quirúrgicament tenien una lesió medul·lar, en una medul·la inicialment normal, més sever quan el defecte es va deixar exposat al líquid amniòtic que quan es va reparar amb cirurgia intraúter. Els resultats del present estudi estan d'acord amb aquesta hipòtesi, atès que, els moviments fetals representen de manera indirecta la lesió medul·lar i, per tant, el seguiment ecogràfic d'aquests, podria demostrar el deteriorament neurològic a mesura que avança la gestació, en els casos en què es mantingués la medul·la exposada al líquid amniòtic. En aquest sentit, els exàmens ecogràfics seriatzats a les nostres pacients durant la gestació, van mostrar una estabilitat del nivell neurològic en els casos operats mentre que es va observar un cert grau de deteriorament de la funció motora en els fetus no operats. En aquests casos sense reparació intraúter es va objectivar una discordança entre el nivell neurològic establert en la primera exploració ecogràfica i el nivell neurològic postnatal de fins a quatre nivells. No obstant, després de la publicació dels resultats de l'estudi MOMS, la nostra recomanació a les pacients és la reparació intrauterina. Per aquest motiu, serà pràcticament impossible obtenir pacients suficients per crear un grup control que permeti la monitorització ecogràfica dels moviments dels fetus amb MMC sense cirurgia prenatal.

Pel que fa a l'estudi de reproductibilitat, els nostres resultats mostren una concordança intra- i interobservador entre bona i excel·lent en la interpretació de l'avaluació ecogràfica del nivell neurològic de lesió, per dos observadors amb àmplia experiència en diagnòstic prenatal mitjançant ecografia. El primer observador tenia més experiència en l'avaluació prenatal ecogràfica de l'espina bífida, mentre que el segon va ser considerat com un principiant per a aquesta tècnica en particular. L'índex de Kappa ponderat entre el primer observador i el nivell determinat per l'expert en medicina materno-fetal es va mantenir constant, mentre que el segon observador va millorar en la interpretació de la tècnica ecogràfica després d'un breu procés de formació.

Aquesta troballa ha estat encoratjadora per a nosaltres per diferents raons: només es van precisar 15 exploracions per ensenyar la informació bàsica per iniciar el present estudi; d'altra banda, des de la primera a la segona volta de l'observació de vídeos, les poques instruccions addicionals rebudes es reflecteixen en un augment de la concordança per al segon observador. Això suggereix que no seria necessari invertir un llarg període de temps per aconseguir la formació d'experts en diagnòstic prenatal en aquesta tècnica. Finalment, la concordança intraobservador va ser excel·lent, no només per l'observador més experimentat, sinó també pel principiant.

Segons la nostra experiència, l'examen funcional ecogràfic fetal, utilitzant la tècnica descrita a l'apartat de "Mètodes", no suposaria un repte per als experts en diagnòstic prenatal. La veritable dificultat de la tècnica podria recaure en la interpretació correcta dels moviments de les extremitats inferiors del fetus, per això, estem proporcionant alguns consells i trucs per un millor ús d'aquesta nova tècnica ecogràfica funcional. L'amplitud dels moviments de les articulacions és major a nivell del genoll que a nivell del turmell, per tant, les dificultats per interpretar els moviments de les extremitats inferiors i per assignar el nivell neurològic normalment provenen de l'avaluació de l'arc descrit pel turmell en moviment. Contràriament, els moviments de flexió i extensió del genoll habitualment són interpretats correctament sense dificultat.

Una de les observacions del treball ha estat que al voltant d'un terç dels casos d'espina bífida, segons la nostra sèrie, tenen associada una malposició dels peus. La posició anòmala dels peus és conseqüència d'un desequilibri muscular entre els músculs amb funció normal i els que tenen una funció debilitada o absent per l'alteració neurològica de la malformació<sup>149</sup>. Per això, la malposició dels peus es podria considerar un signe indirecte del grau d'afectació neurològica ja que podria indicar quins grups musculars predominen per sobre els altres. La publicació de Sharrard de 1964 en la

qual defineix els nivells neurològics de lesió, també realitza una descripció detallada del tipus de malposicions típiques de les extremitats inferiors per cada nivell neurològic<sup>150</sup>. Així per exemple, el desequilibri muscular del nivell L4 podria anar associat a una adducció i rotació externa del maluc amb una malposició dels peus de tipus talo-var i un nivell L5 a un peu talo. Tanmateix, malgrat que la malposició de peus forma part de la manifestació de la lesió neurològica, basar l'assignació del nivell neurològic en la posició dels peus és molt poc fiable, precisament perquè tant pot ser deguda a una debilitat d'alguns grups musculars com a la pèrdua total de la funció<sup>149</sup>.

A nivell del diagnòstic prenatal, la direcció en la qual els peus es troben mal posicionats pot distorsionar l'angle normal de 90°, entre el panxell de la cama i el peu, que té el fetus en repòs. Això fa que sigui difícil interpretar alguns moviments subtils a l'hora d'assignar un nivell neurològic en particular. Per tant, cal assignar el nivell corresponent al múscul del qual s'objectiva clarament el moviment.

L'observador amb menor grau d'experiència va mostrar una tendència a realitzar avaluacions més "optimistes", basades en la consideració de moviments subtils del turmell i de moviments aïllats dels dits del peu com efectivament presents. No obstant, aquest fet va tendir a disminuir durant la segona volta, després d'haver-li donat instruccions al respecte. Considerem que aquestes instruccions aclaridores poden ser útils per fer més homogènia la interpretació de l'avaluació del nivell neurològic prenatal.

En relació als moviments fetals, sovint és difícil obtenir una bona visualització dels mateixos. Per això en aquest estudi es va experimentar amb plans diferents de les extremitats inferiors per la valoració dels moviments fetals durant la segona meitat de la gestació. Es va concloure que una visió del perfil de l'extremitat amb la cara anterior de les cames

en direcció a la sonda d'ultrasons, era la millor imatge per obtenir tota la informació del moviment, perdent el mínim de matisos possibles.

S'han publicat treballs sobre el rol potencial de la imatge ecogràfica 4D en la valoració dels moviments fetals, com l'estudi de Kurjak *et al.*<sup>117</sup>. L'autor proposa l'anàlisi dels moviments de les extremitats inferiors com un paràmetre més incorporat en l'estudi del comportament fetal (test *KANET*). No obstant, aquesta classificació no requereix distingir entre els diferents tipus de moviments sinó que la puntuació assignada depèn únicament de si els moviments dels membres inferiors del fetus són variables i complexes, amb repertori pobre o absents<sup>117,186</sup>. També s'ha descrit la utilitat de la RM per a la valoració dels moviments fetals. L'aplicació de seqüències dinàmiques de quatre a set imatges per segon permet demostrar en temps real els moviments de les extremitats, moviments grollers, moviments de deglució i diafragmàtics fetals. Per tant, segons la literatura, la RM també podria indicar la presència, reducció o absència de moviments fetals que impliquin les extremitats, el tronc i el cap<sup>187-188</sup>, tot i que en els treballs sempre s'exposa com a complement de l'ecografia. Tanmateix, en la nostra experiència, la velocitat dels moviments fetals i la precisió de la valoració dels moviments no pot ser obtinguda per ecografia 4D ni per RM. Per aquest motiu, considerem que l'ecografia 2D en temps real és el millor mètode d'exploració en aquest cas.

En la medicina fetal actual, l'objectiu principal davant el diagnòstic d'una malformació és l'assessorament individualitzat. Quan s'estudia un fetus amb un defecte congènit, els pares volen conèixer el pronòstic específic pel seu fill. En l'avaluació dels casos de fetus afectes de MMC, el pronòstic sobre la capacitat de deambulació és de gran importància. Els nostres resultats preliminars suggereixen que l'avaluació ecogràfica prenatal de la funció neurològica en els fetus amb MMC pot proporcionar informació sobre el pronòstic de marxa i el tipus d'ortesi que pot precisar l'infant per aconseguir

el desplaçament independent. Aquesta informació, disponible abans del naixement, podria ajudar els futurs pares en la presa de decisions pel que fa a la cirurgia prenatal o interrupció de la gestació, basat en el pronòstic de la funció motora de les extremitats inferiors.

Aquest estudi també mostra les característiques i el maneig dels casos d'espina bífida aïllada segons la decisió presa pels pares després de rebre la informació individualitzada. La primera dada a destacar és que el 60% de les gestants van optar per la interrupció legal de la gestació després de rebre l'assessorament prenatal. Aquesta dada és inferior a la taxa d'interrupció gestacional esperada al nostre entorn, segons els estudis publicats prèviament<sup>7,133</sup>. Això probablement sigui degut a què els casos presentats han estat preseleccionats, ja que la majoria de pacients provenen d'altres centres del país buscant un assessorament individualitzat abans de prendre una decisió respecte a l'evolució del seu embaràs. Per tant, casos amb diagnòstic prenatal d'espina bífida que van rebre un assessorament generalitzat sobre aquest tipus de malformació i que tenien la decisió presa sobre la interrupció de la gestació, no van ser derivats. Aquesta també pot ser l'explicació del fet que la proporció obtinguda de fetus amb MMC associat a altres malformacions sigui inferior a la reportada en altres sèries<sup>189</sup>. Dins el grup de gestants que desitjaven cirurgia prenatal hi ha una major proporció de pacients d'origen nord-africà respecte les d'origen caucàsic, hispà o asiàtic. Això podria ser explicat per l'existència de motius religiosos en la presa de decisions.

Malgrat els resultats prometedors publicats per Chaoui<sup>121</sup> sobre la possibilitat de traslladar el diagnòstic de l'espina bífida al primer trimestre, la majoria dels diagnòstics de la sèrie es van produir durant l'ecografia de cribratge del segon trimestre. L'edat gestacional en el moment de la primera exploració a la Unitat de Medicina fetal de Vall d'Hebron era superior a les 20 setmanes, mitjana en la qual s'acostuma a realitzar l'ecografia morfològica.

Això pot ser conseqüència de què la majoria havien estat derivats d'un altre centre, malgrat les derivacions no s'endarrerien més d'una setmana. Aquest fet encara és més marcat, amb diferències significatives, en els casos que desitjaven continuar l'embaràs. Probablement, aquest fet té relació amb qüestions ideològiques o religioses, ja que quan les gestants no contemplaven l'opció d'interrompre la gestació, podien haver estat derivades amb menor immediatesa pels professionals ja que la reparació prenatal es realitzava fins a les 26 setmanes.

En el present treball també es va objectivar una major proporció de ventriculomegàlia moderada en el grup de fetus sotmesos a la intervenció prenatal. Aquesta troballa podria explicar-se pels dos motius exposats prèviament: per una banda, per l'existència d'una possible preselecció amb la qual els casos considerats més greus ja no haurien estat derivats i, amb la informació rebuda al seu centre, haurien decidit interrompre l'embaràs i, per altra banda, per la progressió de la ventriculomegàlia per l'augment de l'edat gestacional.

La presència d'anomalies al cariotip fetal s'ha considerat un criteri d'exclusió en la majoria d'estudis sobre cirurgia fetal. Tanmateix, ja ha estat demostrat el valor afegit que suposa la utilització de l'estudi de *microarray*<sup>190-191</sup>, aportant informació clínica rellevant addicional en un 6% dels casos amb anomalies ecogràfiques fetals<sup>191-192</sup>. El *microarray* fetal amb material obtingut d'una prova invasiva, té l'avantatge que permet l'anàlisi d'alta resolució i per tant la identificació de les pèrdues del nombre de còpies i guanys, que no es detecten amb el cariotip convencional<sup>193</sup>. Per aquest motiu, el criteri d'exclusió que es va considerar en aquest estudi va ser l'alteració del cariotip, criteri basat en els treballs reportats prèviament<sup>111,172</sup>. Malgrat aquest criteri, a tots els casos que havien de ser operats intraúter se'ls va determinar el cariotip molecular amb *microarray*. Una de les principals preocupacions descrites a l'hora d'aplicar l'anàlisi de *microarray* en l'àmbit del diagnòstic



prenatal és com manejar els resultats de rellevància clínica desconeguda o incerta (VOUS – *variants of uncertain significance*)<sup>193</sup>. La presència de VOUS pot ser minimitzada utilitzant tècniques d'anàlisi dirigides, però si es troben en fetus afectes d'una patologia tributària a cirurgia fetal apareixen altres qüestions ètiques que intervenen en la presa de decisions. Per exemple decidir en quines alteracions de *microarray* es contraindica la intervenció. Per aquest motiu és imprescindible disposar d'un equip multidisciplinar amb la presència de genetistes, neuròlegs pediàtrics, pediatres, radiòlegs i obstetres, entre d'altres, que permetin individualitzar el cas segons el pronòstic i els beneficis de la cirurgia fetal. En la nostra sèrie, en dos fetus es van trobar alteracions en l'estudi de *microarray* que implicaven un bon pronòstic neurològic segons el nostre equip de professionals i, per aquest motiu, es va considerar que la cirurgia no estava contraindicada. L'evolució actual d'aquests 2 nens és molt bona, ambdós tenen un desenvolupament psicomotor normal i deambulen amb ortesis tipus AFO, ja que el seu nivell neurològic era L5.

Una altra prova important dins la bateria de l'estudi previ a la cirurgia és la RM fetal. La RM fetal es realitza habitualment en escàners de 1,5 Tesles i, fins el moment, no s'han provat efectes nocius per al fetus humà en desenvolupament per l'exposició limitada als camps electromagnètics. Les guies clíniques actuals no estipulen cap consideració especial respecte la RM fetal en alguna etapa de l'embaràs. De tota manera, la limitació ve donada per la dificultat en l'obtenció d'imatges d'alta qualitat en fetus en una etapa molt precoç de l'embaràs degut a què les estructures són molt petites i a què els principals components del sistema nerviós central encara no s'han desenvolupat<sup>126</sup>. En els casos que han de ser sotmesos a cirurgia fetal del MMC, el moment de realitzar la RM ve marcat per la data de la intervenció i, per tant, haurà de ser abans de les 26 setmanes. Així com la imatge ecogràfica permet delimitar les característiques principals del disrafisme, la RM ha demostrat proporcionar una informació més acurada de les anomalies

cerebrals associades i a les adquirides com a conseqüència d'un insult. En el context de la malformació de Chiari II, la imatge de la RM és superior en la detecció de troballes subtils subependimàries com les heterotòpies, la presència de petites hemorràgies intraventriculars, la disgenèsia del cos callós i, fins i tot, en la valoració del grau d'herniació del cerebel<sup>126</sup>. Per tant, la RM juga un paper decisiu en el diagnòstic abans de la cirurgia i en l'evolució després de la intervenció. En la sèrie reportada, la troballa d'heterotòpies en la RM va descartar l'opció quirúrgica en un dels fetus. El cos callós era normal en un 17% dels casos. Aquesta xifra és superior a la reportada prèviament a la literatura<sup>74</sup>. Això podria ser degut a què les nostres dades van ser extretes de l'informe de la primera RM, realitzada abans de la cirurgia i, per tant, durant el segon trimestre, mentre que les dades reportades a la literatura inclouen alteracions destructives, les quals apareixerien a mesura que avança l'embaràs i progressa la hidrocefàlia. És important tenir en compte, que a les 15- 20 setmanes de gestació el cos callós adopta la seva forma final, per tant, cal ser prudents a l'hora d'informar l'estat del cos callós a les RM realitzades abans de les 20 setmanes<sup>194</sup>. En el present estudi, totes les valoracions del cos callós van ser fetes amb posterioritat a la setmana 20.

Durant l'estudi es va investigar sobre l'administració de fàrmacs teratogènics per a presentar defectes de tub neural, la diabetis mellitus com a patologia materna, la història de fills previs amb algun defecte del tub neural i l'obesitat materna, tots ells considerats factors de predisposició. A nivell global, únicament 2 casos presentaven algun d'aquests factors, concretament l'administració d'àcid valproic. La mitjana de l'IMC tant dels casos d'interrupció de la gestació com dels casos de cirurgia es trobava dins la normalitat.

Malgrat que les guies recomanen la profilaxi amb àcid fòlic preconcepcional, únicament el 28% de les gestants que van optar per la cirurgia prenatal l'havien realitzat correctament. La majoria de les pacients (55%) van iniciar

l'administració d'àcid fòlic quan van conèixer la gestació, per tant, en un període molt proper al tancament embrionari del tub neural. Aquestes dades, les quals es podrien considerar subòptimes per la prevenció primària de defectes del tub neural, es corresponen amb les publicades a la literatura<sup>43</sup>. Coneixent les seqüeles, els costos relacionats amb la malformació i la reducció de la taxa de nascuts amb anomalies del tub neural registrada en països amb programes de fortificació, és raonable que alguns dels països on es consumeix gran quantitat de productes derivats de farines industrials, hagin posat en marxa aquest tipus de programes. Per aquest motiu, alguns autors com Mills<sup>53</sup> o Khoshnood *et al*<sup>1</sup>, qüestionen que Europa no hagi aplicat una política eficaç per a la prevenció de defectes del tub neural amb àcid fòlic. Aquests autors posen de manifest que malgrat fa més de 20 anys de la publicació de l'estudi del *Medical Research Council*<sup>195</sup>, on es proporcionava evidència de l'eficàcia de l'àcid fòlic en la prevenció de defectes del tub neural i malgrat la publicació anys més tard de recomanacions per promoure la suplementació amb àcid fòlic per garantir una concentració de folat periconcepcional adequada per a les dones embarassades, la Unió Europea de moment no ha iniciat cap programa de fortificació obligatòria. Per altra banda, la qüestió sobre la seguretat de l'administració poblacional de suplementes d'àcid fòlic i la possible associació a altres malalties, fa que actualment el tema segueixi en discussió a la literatura.

La necessitat de proporcionar una bona informació pronòstica als pares dels infants amb MMC ve donada perquè en l'actualitat la majoria d'aquests nens arribaran a l'edat adulta. Per això, tant els pares com els professionals que els atendran han de ser coneixedors de les cures que podran precisar al llarg de la vida. És necessari que el seu maneig i seguiment es pugui dur a terme en hospitals d'alta tecnologia i multidisciplinaris, que puguin assegurar el control i tractament durant tota la vida del pacient. La Unitat multidisciplinària d'espina bífida de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron ha proporcionat, des de fa més de 30 anys, un enfocament holístic dels pacients afectes d'espina

bífida al llarg de tota la seva vida, des de l'etapa prenatal fins la vellesa. La unitat consisteix en una àrea de personal mèdic i una àrea terapèutica de suport, coordinat pel departament de medicina física i rehabilitació. L'àrea de personal mèdic comprèn els especialistes en medicina física i també obstetres, especialistes en medicina fetal, neonatòlegs, cirurgians pediàtrics, neurocirurgians, uròlegs, cirurgians ortopèdics, neuropsicòlegs, patòlegs i genetistes. L'àrea terapèutica i suport comprèn: infermeres, fisioterapeutes, terapeutes ocupacionals, psicòlegs, ortopedistes i treballadors socials. La gran experiència d'aquests professionals i l'estructura de la clínica, sense límit d'edat, permet optimitzar el maneig d'aquests pacients i minimitzar l'impacte del procés de transició durant l'adolescència<sup>6</sup>.



## **8. Limitacions de l'estudi**

---



Malgrat que els nostres resultats indiquen que l'ecografia prenatal podria ser una bona eina per establir la funció motora postnatal i, per tant, el pronòstic final de deambulació, l'avaluació fetal ecogràfica no pot ser tan precisa com l'exploració física postnatal. L'exploració dels reflexes osteotendinosos que complementa la valoració del nivell neurològic de lesió durant la valoració després del naixement no pot ser substituïda intraúter.

Una altra limitació de l'exploració prenatal del nivell neurològic és la impossibilitat per valorar el nivell L2 degut a la dificultat per comprovar la presència del moviment d'adducció del maluc per ecografia. Per aquest motiu el nivell neurològic postnatal L2 es va assumir com a L1 amb el propòsit d'estudiar la concordança. No obstant això, no s'ha considerat una limitació important atès que, a nivell pronòstic, la capacitat de deambulació futura és la mateixa per ambdós nivells i, per tant, la informació que reben els pares no varia si finalment es tracta d'un nivell L2.

En l'estudi de reproductibilitat, l'ús d'un únic examen gravat per a l'avaluació dels resultats no permet analitzar la variabilitat causada per l'adquisició. Això implica una limitació del treball, ja que podria conduir a una sobreestimació de la fiabilitat de la tècnica<sup>196</sup>. Hi ha diverses raons per les quals l'estudi ha estat centrat en la interpretació dels moviments de les extremitats inferiors



del fetus enlloc de basar-se en l'adquisició de les imatges ecogràfiques per part de l'operador: la primera avaluació ecogràfica es realitza de forma rutinària pel mateix operador, que és qui té major experiència en aquesta tècnica, juntament amb l'especialista en Rehabilitació. Donada la situació d'estrès i d'ansietat per la que estan passant aquestes pacients, s'ha considerat èticament controvertit proposar que siguin analitzats de nou per uns altres dos operadors amb fins únicament de recerca. D'altra banda, el fet de cegar els observadors pels resultats és més fàcil si s'utilitzen exploracions gravades, mentre que resulta gairebé impossible si es tracta de l'exploració real del pacient (especialment per a mesures repetides).

En el moment de finalització de l'estudi, degut al període transcorregut, un nombre molt baix dels infants operats amb cirurgia prenatal del MMC ha disposat del temps suficient per a desenvolupar una marxa independent. Per aquest motiu, caldria fer un seguiment a llarg termini per confirmar que el nivell neurològic establert prenatalment es correlaciona amb la futura capacitat de marxa i el tipus d'ortesis que precisen aquests pacients.

## **9. Conclusions**

---



1. El nivell neurològic de lesió, establert mitjançant l'exploració ecogràfica dels moviments de les extremitats inferiors del fetus, es correlaciona amb una concordança excel·lent amb el nivell neurològic postnatal i, per tant, amb el millor predictor de la futura capacitat de deambulació, en fetus afectes de MMC sotmesos a la reparació intraúter.
2. Existeix una elevada reproductibilitat intra - i interobservador per la interpretació de l'exploració ecogràfica dels moviments de les extremitats inferiors fetals per establir el nivell neurològic en fetus sotmesos a la cirurgia prenatal del MMC.
3. El nivell anatòmic, establert per ecografia prenatal, no es correlaciona amb el nivell neurològic postnatal, ja que la concordança obtinguda és similar a l'esperada per atzar.
4. En fetus afectes de MMC que no han estat operats intraúter, s'ha observat una tendència al deteriorament del seu nivell neurològic.
5. En el nostre entorn, la majoria de les parelles a les quals se'ls realitza un assessorament després del diagnòstic d'un fetus afecte de MMC opten per la interrupció legal de l'embaràs.



## **10. Bibliografia**

---



1. Khoshnood B, Loane M, de Walle H, Arriola L, Addor M-C, Barisic I, et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ*. 2015 Nov 24;351:h5949.
2. Ghi T, Pilu G, Falco P, Segata M, Carletti A, Cocchi G, et al. Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Dec;28(7):899–903.
3. Naidich TP, McLone DG, Fulling KH. The Chiari II malformation: Part IV. The hindbrain deformity. *Neuroradiology*. 1983;25(4):179–97.
4. Tortori-Donati P, Rossi A, Cama A. Spinal dysraphism: a review of neuroradiological features with embryological correlations and proposal for a new classification. *Neuroradiology*. 2000 Jul;42(7):471–91.
5. Rufener SL, Ibrahim M, Raybaud CA, Parmar HA. Congenital spine and spinal cord malformations--pictorial review. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Mar;194(3 Suppl):S26-37.
6. Gutiérrez Segura, C, editor. *Patología Funcional Urológica Y Urodinámica Pediátricas*. Madrid: Editorial Siglo S.L.; 2008.
7. Johnson CY, Honein MA, Dana Flanders W, Howards PP, Oakley GP, Rasmussen SA. Pregnancy termination following prenatal diagnosis of anencephaly or spina bifida: a systematic review of the literature. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2012 Nov;94(11):857–63.
8. Jaquier M, Klein A, Boltshauser E. Spontaneous pregnancy outcome after prenatal diagnosis of anencephaly. *BJOG*. 2006 Aug;113(8):951–3.
9. Obeidi N, Russell N, Higgins JR, O'Donoghue K. The natural history of anencephaly. *Prenat Diagn*. 2010 Apr;30(4):357–60.
10. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, et al. Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0151586.
11. KabagambeSK, ChenYJ, FarmerDL. Fetal surgery for myelomeningocele: current clinical practice and translational research. *Minerva Pediatr*. 2017 Feb;69(1):59–65.



12. WHO | Global Health Estimates [Internet]. WHO. [cited 2017 May 4]. Disponible a: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/)
13. Boyd PA, Devigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H, et al. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *BJOG*. 2008 May;115(6):689–96.
14. Cassell CH, Grosse SD, Thorpe PG, Howell EE, Meyer RE. Health care expenditures among children with and those without spina bifida enrolled in Medicaid in North Carolina. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2011 Dec;91(12):1019–27.
15. Dias MS, Partington M. Embryology of myelomeningocele and anencephaly. *Neurosurg Focus*. 2004 Feb 15;16(2):E1.
16. Kaplan KM, Spivak JM, Bendo JA. Embryology of the spine and associated congenital abnormalities. *Spine J*. 2005 Oct;5(5):564–76.
17. Sadler TW. Embryology of neural tube development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005 May 15;135C(1):2–8.
18. Nikolopoulou E, Galea GL, Rolo A, Greene NDE, Copp AJ. Neural tube closure: cellular, molecular and biomechanical mechanisms. *Development*. 2017 Feb 15;144(4):552–66.
19. Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff GF, Juriloff D, Harris M, McGillivray BC, et al. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet*. 1993 Oct 1;47(5):723–43.
20. Pang D, Dias MS. Cervical myelomeningoceles. *Neurosurgery*. 1993 Sep;33(3):363-372-373.
21. McLone DG, Knepper PA. The cause of Chiari II malformation: a unified theory. *Pediatr Neurosci*. 1989;15(1):1–12.
22. Llamas Centeno MJ, Miguélez Lago C. [Folic acid: Primary prevention of neural tube defects. Literature Review]. *Arch Esp Urol*. 2016 Mar;69(2):73–85.
23. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina bifida. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 30;1:15007.
24. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*. 1992 Dec 24;327(26):1832–5.
25. Quinlivan EP, Davis SR, Shelnutz KP, Henderson GN, Ghandour H, Shane B, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T polymorphism and folate status affect one-carbon incorporation into human DNA deoxynucleosides. *J Nutr*. 2005 Mar;135(3):389–96.
26. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, et al. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017 10;317(2):183–9.

27. Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995-2002. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):580-6.
28. Shin M, Besser LM, Siffel C, Kucik JE, Shaw GM, Lu C, et al. Prevalence of spina bifida among children and adolescents in 10 regions in the United States. *Pediatrics*. 2010 Aug;126(2):274-9.
29. Volcik KA, Blanton SH, Tyerman GH, Jong ST, Rott EJ, Page TZ, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and spina bifida: evaluation of level of defect and maternal genotypic risk in Hispanics. *Am J Med Genet*. 2000 Nov 6;95(1):21-7.
30. da Silva VR, Hausman DB, Kauwell GPA, Sokolow A, Tackett RL, Rathbun SL, et al. Obesity affects short-term folate pharmacokinetics in women of childbearing age. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Dec;37(12):1608-10.
31. McMahon DM, Liu J, Zhang H, Torres ME, Best RG. Maternal obesity, folate intake, and neural tube defects in offspring. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2013 Feb;97(2):115-22.
32. Shaw GM, Velie EM, Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. *JAMA*. 1996 Apr 10;275(14):1093-6.
33. Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs CA, Canfield MA, Siega-Riz A-M, et al. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007 Aug;161(8):745-50.
34. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics*. 2003 May;111(5 Pt 2):1152-8.
35. Parker SE, Yazdy MM, Tinker SC, Mitchell AA, Werler MM. The impact of folic acid intake on the association among diabetes mellitus, obesity, and spina bifida. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Sep;209(3):239.e1-8.
36. Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA*. 1996 Apr 10;275(14):1089-92.
37. Dheen ST, Tay SSW, Boran J, Ting LW, Kumar SD, Fu J, et al. Recent studies on neural tube defects in embryos of diabetic pregnancy: an overview. *Curr Med Chem*. 2009;16(18):2345-54.
38. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics*. 1990 Jan;85(1):1-9.
39. Yang P, Zhao Z, Reece EA. Activation of oxidative stress signaling that is implicated in apoptosis with a mouse model of diabetic embryopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jan;198(1):130.e1-7.
40. Loeken MR. Current perspectives on the causes of neural tube defects resulting from diabetic pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005 May 15;135C(1):77-87.
41. Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology*. 2003 Sep 1;61(6 Suppl 2):S23-26.

42. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet*. 2001 Dec 15;358(9298):2069–73.
43. Chitayat D, Matsui D, Amitai Y, Kennedy D, Vohra S, Rieder M, et al. Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015 update. *J Clin Pharmacol*. 2016 Feb;56(2):170–5.
44. Williams LJ, Mai CT, Edmonds LD, Shaw GM, Kirby RS, Hobbs CA, et al. Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology*. 2002 Jul;66(1):33–9.
45. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh S-H, Lowry RB, Sibbald B, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med*. 2007 Jul 12;357(2):135–42.
46. Hertrampf E, Cortés F. Folic acid fortification of wheat flour: Chile. *Nutr Rev*. 2004 Jun;62(6 Pt 2):S44–48; discussion S49.
47. Nazer H J, Cifuentes O L. [Effects of wheat flour fortification with folic acid on the prevalence of neural tube defects in Chile]. *Rev Med Chil*. 2013 Jun;141(6):751–7.
48. Williams J, Mai CT, Mulinare J, Isenburg J, Flood TJ, Ethen M, et al. Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic Acid fortification - United States, 1995-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015 Jan 16;64(1):1–5.
49. Grosse SD, Berry RJ, Mick Tilford J, Kucik JE, Waitzman NJ. Retrospective Assessment of Cost Savings From Prevention: Folic Acid Fortification and Spina Bifida in the U.S. *Am J Prev Med*. 2016 May;50(5 Suppl 1):S74-80.
50. Arth A, Kancherla V, Pachón H, Zimmerman S, Johnson Q, Oakley GP. A 2015 global update on folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2016 Jul;106(7):520–9.
51. Paulos A, Pino P, Cavada G, Lagos C, Broussain V, Hasbún A. [Cleft lip/palate and flour fortification with folic acid in Chile]. *Rev Med Chil*. 2016 Aug;144(8):1012–9.
52. Millacura N, Pardo R, Cifuentes L, Suazo J. Effects of folic acid fortification on orofacial clefts prevalence: a meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2017 May 23;1–9.
53. Mills JL, Dimopoulos A. Folic acid fortification for Europe? *BMJ*. 2015 Nov 24;351:h6198.
54. Kim Y-I. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am J Clin Nutr*. 2004 Nov;80(5):1123–8.
55. Du W, Fang J-Y. Nutrients Impact the Pathogenesis and Development of Colorectal Cancer. *Gastrointest Tumors*. 2016 May;2(4):203–7.
56. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Hebert LE, Scherr PA, et al. Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. *Arch Neurol*. 2005 Apr;62(4):641–5.

57. Moore EM, Ames D, Mander AG, Carne RP, Brodaty H, Woodward MC, et al. Among vitamin B12 deficient older people, high folate levels are associated with worse cognitive function: combined data from three cohorts. *J Alzheimers Dis.* 2014;39(3):661–8.
58. Tinker SC, Hamner HC, Qi YP, Crider KS. U.S. women of childbearing age who are at possible increased risk of a neural tube defect-affected pregnancy due to suboptimal red blood cell folate concentrations, National Health and Nutrition Examination Survey 2007 to 2012. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2015 Jun;103(6):517–26.
59. Wright AJA, King MJ, Wolfe CA, Powers HJ, Finglas PM. Comparison of (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid v. folic acid as the reference folate in longer-term human dietary intervention studies assessing the relative bioavailability of natural food folates: comparative changes in folate status following a 16-week placebo-controlled study in healthy adults. *Br J Nutr.* 2010 Mar;103(5):724–9.
60. Prinz-Langenohl R, Brämwig S, Tobolski O, Smulders YM, Smith DEC, Finglas PM, et al. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C→T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *Br J Pharmacol.* 2009 Dec;158(8):2014–21.
61. Sival DA, Begeer JH, Staal-Schreinemachers AL, Vos-Niël JM, Beekhuis JR, Prectl HF. Perinatal motor behaviour and neurological outcome in spina bifida aperta. *Early Hum Dev.* 1997 Nov 24;50(1):27–37.
62. Cochrane DD, Wilson RD, Steinbok P, Farquharson DF, Irwin B, Irvine B, et al. Prenatal spinal evaluation and functional outcome of patients born with myelomeningocele: information for improved prenatal counselling and outcome prediction. *Fetal Diagn Ther.* 1996 Jun;11(3):159–68.
63. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, Yingling CD, Hoffman KM, Harrison MR, et al. In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. *Nat Med.* 1995 Apr;1(4):342–7.
64. Millicovsky G, Lazar ML. Spina bifida: role of neural tissue damage during pregnancy in producing spinal paralysis. *Obstet Gynecol.* 1995 Aug;86(2):300–1.
65. Verbeek RJ, van der Hoeven JH, Maurits NM, Brouwer OF, Hoving EW, Sival DA. In spina bifida aperta, muscle ultrasound can quantify the “second hit of damage.” *Childs Nerv Syst.* 2013 Mar;29(3):469–74.
66. Sival DA, van Weerden TW, Vles JSH, Timmer A, den Dunnen WFA, Staal-Schreinemachers AL, et al. Neonatal loss of motor function in human spina bifida aperta. *Pediatrics.* 2004 Aug;114(2):427–34.
67. Bensen JT, Dillard RG, Burton BK. Open spina bifida: does cesarean section delivery improve prognosis? *Obstet Gynecol.* 1988 Apr;71(4):532–4.
68. Luthy DA, Wardinsky T, Shurtleff DB, Hollenbach KA, Hickok DE, Nyberg DA, et al. Cesarean section before the onset of labor and subsequent motor function in infants with meningomyelocele diagnosed antenatally. *N Engl J Med.* 1991 Mar 7;324(10):662–6.

69. Omeroğlu S, Peker T, Omeroğlu H, Gülekon N, Mungan T, Danişman N. Intrauterine structure of foot muscles in talipes equinovarus due to high-level myelomeningocele: a light microscopic study in fetal cadavers. *J Pediatr Orthop B*. 2004 Jul;13(4):263–7.
70. Emery JL. Deformity of the aqueduct of sylvius in children with hydrocephalus and myelomeningocele. *Dev Med Child Neurol*. 1974 Dec;16(6 Suppl 32):40–8.
71. Sarnat HB. Ependymal reactions to injury. A review. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1995 Jan;54(1):1–15.
72. Domínguez-Pinos MD, Páez P, Jiménez A-J, Weil B, Arráez M-A, Pérez-Fígares J-M, et al. Ependymal denudation and alterations of the subventricular zone occur in human fetuses with a moderate communicating hydrocephalus. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005 Jul;64(7):595–604.
73. de Wit OA, den Dunnen WF, Sollie KM, Muñoz RI, Meiners LC, Brouwer OF, et al. Pathogenesis of cerebral malformations in human fetuses with meningomyelocele. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2008;5:4.
74. Hannay HJ, Dennis M, Kramer L, Blaser S, Fletcher JM. Partial agenesis of the corpus callosum in spina bifida meningomyelocele and potential compensatory mechanisms. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2009 Feb;31(2):180–94.
75. Breningstall GN, Marker SM, Tubman DE. Hydrosyringomyelia and diastematomyelia detected by MRI in myelomeningocele. *Pediatr Neurol*. 1992 Aug;8(4):267–71.
76. Addas BM. Split cord malformation type I distal to segmental myelomeningocele. *Saudi Med J*. 2014 Dec;35 Suppl 1:S72-74.
77. Khoshbin A, Vivas L, Law PW, Stephens D, Davis AM, Howard A, et al. The long-term outcome of patients treated operatively and non-operatively for scoliosis deformity secondary to spina bifida. *Bone Joint J*. 2014 Sep;96-B(9):1244–51.
78. Ferrari A, Ferrara C, Balugani M, Sassi S. Severe scoliosis in neurodevelopmental disabilities: clinical signs and therapeutic proposals. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2010 Dec;46(4):563–80.
79. Snow-Lisy DC, Yerkes EB, Cheng EY. Update on Urological Management of Spina Bifida from Prenatal Diagnosis to Adulthood. *J Urol*. 2015 Aug;194(2):288–96.
80. Brock JW, Carr MC, Adzick NS, Burrows PK, Thomas JC, Thom EA, et al. Bladder Function After Fetal Surgery for Myelomeningocele. *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):e906-913.
81. Thorup J, Biering-Sorensen F, Cortes D. Urological outcome after myelomeningocele: 20 years of follow-up. *BJU Int*. 2011 Mar;107(6):994–9.
82. Krogh K, Christensen P. Neurogenic colorectal and pelvic floor dysfunction. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(4):531–43.
83. Awad RA. Neurogenic bowel dysfunction in patients with spinal cord

- injury, myelomeningocele, multiple sclerosis and Parkinson's disease. *World J Gastroenterol*. 2011 Dec 14;17(46):5035–48.
84. Worsøe J, Rasmussen M, Christensen P, Krogh K. Neurostimulation for neurogenic bowel dysfunction. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:563294.
  85. Pigeon N, Leroi AM, Devroede G, Watier A, Denis P, Weber J, et al. Colonic transit time in patients with myelomeningocele. *Neurogastroenterol Motil*. 1997 Jun;9(2):63–70.
  86. Vintzileos AM, Ananth CV, Fisher AJ, Smulian JC, Day-Salvatore D, Beazoglou T, et al. Cost-benefit analysis of targeted ultrasonography for prenatal detection of spina bifida in patients with an elevated concentration of second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 May;180(5):1227–33.
  87. Wilson RD, SOGC GENETICS COMMITTEE, SPECIAL CONTRIBUTOR. Prenatal screening, diagnosis, and pregnancy management of fetal neural tube defects. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014 Oct;36(10):927–39.
  88. Aitken DA, Crossley JA. Neural tube defects/alpha-fetoprotein/Down's syndrome screening. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1997 Apr;9(2):113–20.
  89. Cuckle HS, Wald NJ, Cuckle PM. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects in England and Wales in 1985. *Prenat Diagn*. 1989 Jun;9(6):393–400.
  90. Driscoll DA, Gross SJ, Professional Practice Guidelines Committee. Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects. *Genet Med*. 2009 Nov;11(11):818–21.
  91. Bredaki FE, Poon LC, Birdir C, Escalante D, Nicolaidis KH. First-trimester screening for neural tube defects using alpha-fetoprotein. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(2):109–14.
  92. Lennon CA, Gray DL. Sensitivity and specificity of ultrasound for the detection of neural tube and ventral wall defects in a high-risk population. *Obstet Gynecol*. 1999 Oct;94(4):562–6.
  93. Racusin DA, Villarreal S, Antony KM, Harris RA, Mastrobattista J, Lee W, et al. Role of Maternal Serum Alpha-Fetoprotein and Ultrasonography in Contemporary Detection of Spina Bifida. *Am J Perinatol*. 2015 Dec;32(14):1287–91.
  94. Nicolaidis KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet*. 1986 Jul 12;2(8498):72–4.
  95. Campbell J, Gilbert WM, Nicolaidis KH, Campbell S. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs in a high-risk population. *Obstet Gynecol*. 1987 Aug;70(2):247–50.
  96. Nyberg DA, Mack LA, Hirsch J, Mahony BS. Abnormalities of fetal cranial contour in sonographic detection of spina bifida: evaluation of the "lemon" sign. *Radiology*. 1988 May;167(2):387–92.
  97. Cameron M, Moran P. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn*. 2009 Apr;29(4):402–11.

98. Van den Hof MC, Nicolaides KH, Campbell J, Campbell S. Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Feb;162(2):322–7.
99. D'Addario V, Rossi AC, Pinto V, Pintucci A, Di Cagno L. Comparison of six sonographic signs in the prenatal diagnosis of spina bifida. *J Perinat Med.* 2008;36(4):330–4.
100. Coleman BG, Langer JE, Horii SC. The diagnostic features of spina bifida: the role of ultrasound. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(3):179–96
101. Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA. Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: the width of the lateral ventricular atrium. *Radiology.* 1988 Dec;169(3):711–4.
102. He S-Z, Lv G-R, Liu S-L, Ruan J-X. Prenatal Ultrasound Evaluation of the Position of Conus Medullaris for the Diagnosis of Tethered Cord Syndrome. *Ultrasound Q.* 2016 Dec;32(4):356–60.
103. Blondiaux E, Katorza E, Rosenblatt J, Nahama-Allouche C, Lenoir M, le Pointe HD, et al. Prenatal US evaluation of the spinal cord using high-frequency linear transducers. *Pediatr Radiol.* 2011 Mar;41(3):374–83.
104. Aaronson OS, Hernanz-Schulman M, Bruner JP, Reed GW, Tulipan NB. Myelomeningocele: prenatal evaluation--comparison between transabdominal US and MR imaging. *Radiology.* 2003 Jun;227(3):839–43.
105. Kollias SS, Goldstein RB, Cogen PH, Filly RA. Prenatally detected myelomeningoceles: sonographic accuracy in estimation of the spinal level. *Radiology.* 1992 Oct;185(1):109–12.
106. Bruner JP, Tulipan N, Dabrowiak ME, Luker KS, Walters K, Burns P, et al. Upper level of the spina bifida defect: how good are we? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Nov;24(6):612–7.
107. Appasamy M, Roberts D, Pilling D, Buxton N. Antenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in localizing the level of lesion in spina bifida and correlation with postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 May;27(5):530–6.
108. Lee W, Chaiworapongsa T, Romero R, Williams R, McNie B, Johnson A, et al. A diagnostic approach for the evaluation of spina bifida by three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 2002 Jun;21(6):619–26.
109. Budorick NE, Pretorius DH, Nelson TR. Sonography of the fetal spine: technique, imaging findings, and clinical implications. *AJR Am J Roentgenol.* 1995 Feb;164(2):421–8.
110. Dyson RL, Pretorius DH, Budorick NE, Johnson DD, Sklansky MS, Cantrell CJ, et al. Three-dimensional ultrasound in the evaluation of fetal anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Sep;16(4):321–8.
111. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011 Mar 17;364(11):993–1004.

112. Pedreira DAL, Zanon N, Nishikuni K, Moreira de Sá RA, Acacio GL, Chmait RH, et al. Endoscopic surgery for the antenatal treatment of myelomeningocele: the CECAM trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jan;214(1):111.e1-111.e11.
113. Korenromp MJ, van Gool JD, Bruinese HW, Kriek R. Early fetal leg movements in myelomeningocele. *Lancet.* 1986 Apr 19;1(8486):917–8.
114. Lüchinger AB, Hadders-Algra M, van Kan CM, de Vries JIP. Fetal onset of general movements. *Pediatr Res.* 2008 Feb;63(2):191–5.
115. de Vries JI, Visser GH, Prechtl HF. The emergence of fetal behaviour. I. Qualitative aspects. *Early Hum Dev.* 1982 Dec;7(4):301–22.
116. de Vries JI, Visser GH, Prechtl HF. The emergence of fetal behaviour. II. Quantitative aspects. *Early Hum Dev.* 1985 Nov;12(2):99–120.
117. Kurjak A, Stanojević M, Predojević M, Laušin I, Salihagić-Kadić A. Neurobehavior in fetal life. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012 Dec;17(6):319–23.
118. Visser GHA, Mulder EJH, Tessa Ververs FF. Fetal behavioral teratology. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Oct;23 Suppl 3:14–6.
119. de Elejalde MM, Elejalde BR. Visualization of the fetal spine: a proposal of a standard system to increase reliability. *Am J Med Genet.* 1985 Jul;21(3):445–56.
120. Dennis MA, Drose JA, Pretorius DH, Manco-Johnson ML. Normal fetal sacrum simulating spina bifida: "pseudodysraphism." *Radiology.* 1985 Jun;155(3):751–4.
121. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaidis KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Sep;34(3):249–52.
122. Chaoui R, Nicolaidis KH. From nuchal translucency to intracranial translucency: towards the early detection of spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Feb;35(2):133–8.
123. Lachmann R, Picciarelli G, Moratalla J, Greene N, Nicolaidis KH. Frontomaxillary facial angle in fetuses with spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Sep;36(3):268–71.
124. Lachmann R, Chaoui R, Moratalla J, Picciarelli G, Nicolaidis KH. Posterior brain in fetuses with open spina bifida at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011 Jan;31(1):103–6.
125. Ben-Sira L, Garel C, Malinger G, Constantini S. Prenatal diagnosis of spinal dysraphism. *Childs Nerv Syst.* 2013 Sep;29(9):1541–52.
126. Mirsky DM, Schwartz ES, Zarnow DM. Diagnostic features of myelomeningocele: the role of ultrafast fetal MRI. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(3):219–25.
127. Pierre-Kahn A, Sonigo P. Lumbosacral lipomas: in utero diagnosis and prognosis. *Childs Nerv Syst.* 2003 Aug;19(7–8):551–4.



128. Glenn OA, Barkovich AJ. Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine: an increasingly important tool in prenatal diagnosis, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Sep;27(8):1604–11.
129. Glenn OA, Barkovich J. Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine: an increasingly important tool in prenatal diagnosis: part 2. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Oct;27(9):1807–14.
130. Pugash D, Brugger PC, Bettelheim D, Prayer D. Prenatal ultrasound and fetal MRI: the comparative value of each modality in prenatal diagnosis. *Eur J Radiol*. 2008 Nov;68(2):214–26.
131. Saleem SN, Said A-H, Abdel-Raouf M, El-Kattan EA, Zaki MS, Madkour N, et al. Fetal MRI in the evaluation of fetuses referred for sonographically suspected neural tube defects (NTDs): impact on diagnosis and management decision. *Neuroradiology*. 2009 Nov;51(11):761–72.
132. Lyons K, Cassady C, Jones J, Paldino M, Mehollin-Ray A, Guimaraes C, et al. Current Role of Fetal Magnetic Resonance Imaging in Neurologic Anomalies. *Semin Ultrasound CT MR*. 2015 Aug;36(4):298–309.
133. Salvador J, Arigita M, Carreras E, Lladonosa A, Borrell A. Evolution of prenatal detection of neural tube defects in the pregnant population of the city of Barcelona from 1992 to 2006. *Prenat Diagn*. 2011 Dec;31(12):1184–8.
134. Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Aug;181(2):446–54.
135. Romero R, Mathisen JM, Ghidini A, Sirtori M, Hobbins JC. Accuracy of ultrasound in the prenatal diagnosis of spinal anomalies. *Am J Perinatol*. 1989 Jul;6(3):320–3.
136. Dashe JS, Twickler DM, Santos-Ramos R, McIntire DD, Ramus RM. Alpha-fetoprotein detection of neural tube defects and the impact of standard ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Dec;195(6):1623–8.
137. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999 Sep;106(9):929–36.
138. Oakeshott P, Hunt GM. Long-term outcome in open spina bifida. *Br J Gen Pract*. 2003 Aug;53(493):632–6.
139. Adzick NS. Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010 Feb;15(1):9–14.
140. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg*. 2001 Mar;34(3):114–20.
141. Swaroop VT, Dias L. Orthopedic management of spina bifida. Part I: hip, knee, and rotational deformities. *J Child Orthop*. 2009 Dec;3(6):441–9.

142. Swaroop VT, Dias L. Orthopaedic management of spina bifida-part II: foot and ankle deformities. *J Child Orthop*. 2011 Dec;5(6):403–14.
143. Cox A, Breau L, Connor L, McNeely PD, Anderson PA, MacLellan DL. Transition of care to an adult spina bifida clinic: patient perspectives and medical outcomes. *J Urol*. 2011 Oct;186(4 Suppl):1590–4.
144. Brei TJ. The future of the multidisciplinary clinic. *ScientificWorldJournal*. 2007 Nov 12;7:1752–6.
145. Dicianno BE, Kurowski BG, Yang JM, Chancellor MB, Bejjani GK, Fairman AD, et al. Rehabilitation and medical management of the adult with spina bifida. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008 Dec;87(12):1027–50.
146. Le JT, Mukherjee S. Transition to adult care for patients with spina bifida. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015 Feb;26(1):29–38.
147. Sawin KJ, Rauen K, Bartelt T, Wilson A, O'Connor RC, Waring WP, et al. Transitioning adolescents and young adults with spina bifida to adult healthcare: initial findings from a model program. *Rehabil Nurs*. 2015 Feb;40(1):3–11.
148. Hoffer MM, Feiwell E, Perry R, Perry J, Bonnett C. Functional ambulation in patients with myelomeningocele. *J Bone Joint Surg Am*. 1973 Jan;55(1):137–48.
149. Stark GD. Neonatal assessment of the child with a myelomeningocele. *Arch Dis Child*. 1971 Aug;46(248):539–48.
150. Sharrard WJ. The segmental innervation of the lower limb muscles in man. *Ann R Coll Surg Engl*. 1964 Aug;35:106–22.
151. Rintoul NE, Sutton LN, Hubbard AM, Cohen B, Melchionni J, Pasquariello PS, et al. A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting, and the implications for fetal intervention. *Pediatrics*. 2002 Mar;109(3):409–13.
152. Tulipan N, Wellons JC, Thom EA, Gupta N, Sutton LN, Burrows PK, et al. Prenatal surgery for myelomeningocele and the need for cerebrospinal fluid shunt placement. *J Neurosurg Pediatr*. 2015 Dec;16(6):613–20.
153. Dupepe EB, Hopson B, Johnston JM, Rozzelle CJ, Jerry Oakes W, Blount JP, et al. Rate of shunt revision as a function of age in patients with shunted hydrocephalus due to myelomeningocele. *Neurosurg Focus*. 2016 Nov;41(5):E6.
154. Breimer GE, Sival DA, Hoving EW. Low-pressure valves in hydrocephalic children: a retrospective analysis. *Childs Nerv Syst*. 2012 Mar;28(3):469–73.
155. Bell WO, Charney EB, Bruce DA, Sutton LN, Schut L. Symptomatic Arnold-Chiari malformation: review of experience with 22 cases. *J Neurosurg*. 1987 Jun;66(6):812–6.
156. Sutton LN, Adzick NS, Bilaniuk LT, Johnson MP, Crombleholme TM, Flake AW. Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele. *JAMA*. 1999 Nov 17;282(19):1826–31.

157. McComb JG. Spinal and cranial neural tube defects. *Semin Pediatr Neurol.* 1997 Sep;4(3):156–66.
158. Bruschini H, Almeida FG, Srougi M. Upper and lower urinary tract evaluation of 104 patients with myelomeningocele without adequate urological management. *World J Urol.* 2006 Jun;24(2):224–8.
159. Metcalfe P, Gray D, Kiddoo D. Management of the urinary tract in spina bifida cases varies with lesion level and shunt presence. *J Urol.* 2011 Jun;185(6 Suppl):2547–51.
160. Michejda M. Intrauterine treatment of spina bifida: primate model. *Z Kinderchir.* 1984 Aug;39(4):259–61.
161. Paek BW, Farmer DL, Wilkinson CC, Albanese CT, Peacock W, Harrison MR, et al. Hindbrain herniation develops in surgically created myelomeningocele but is absent after repair in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Nov;183(5):1119–23.
162. Danzer E, Schwarz U, Wehrli S, Radu A, Adzick NS, Flake AW. Retinoic acid induced myelomeningocele in fetal rats: characterization by histopathological analysis and magnetic resonance imaging. *Exp Neurol.* 2005 Aug;194(2):467–75.
163. Encinas Hernández JL, Soto C, García-Cabezas MA, Pederiva F, Garriboli M, Rodríguez R, et al. Brain malformations in the sheep model of myelomeningocele are similar to those found in human disease: preliminary report. *Pediatr Surg Int.* 2008 Dec;24(12):1335–40.
164. Walsh DS, Adzick NS, Sutton LN, Johnson MP. The Rationale for in utero repair of myelomeningocele. *Fetal Diagn Ther.* 2001 Oct;16(5):312–22.
165. Bouchard S, Davey MG, Rintoul NE, Walsh DS, Rorke LB, Adzick NS. Correction of hindbrain herniation and anatomy of the vermis after in utero repair of myelomeningocele in sheep. *J Pediatr Surg.* 2003 Mar;38(3):451-458-458.
166. Fontecha CG, Peiro JL, Aguirre M, Soldado F, Añor S, Fresno L, et al. Inert patch with bioadhesive for gentle fetal surgery of myelomeningocele in a sheep model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Oct;146(2):174–9.
167. Bruner JP, Tulipan NE, Richards WO. Endoscopic coverage of fetal open myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Jan;176(1 Pt 1):256–7.
168. Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW. Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet.* 1998 Nov 21;352(9141):1675–6.
169. Bruner JP, Richards WO, Tulipan NB, Arney TL. Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Jan;180(1 Pt 1):153–8.
170. Bruner JP, Tulipan NB, Richards WO, Walsh WF, Boehm FH, Vrabcak EK. In utero repair of myelomeningocele: a comparison of endoscopy and hysterotomy. *Fetal Diagn Ther.* 2000 Apr;15(2):83–8.

171. Kohl T. Minimally invasive fetoscopic interventions: an overview in 2010. *Surg Endosc.* 2010 Aug;24(8):2056–67.
172. Kohl T. Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part I: surgical technique and perioperative outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Nov;44(5):515–24.
173. Kohl T. Impact of partial amniotic carbon dioxide insufflation (PACI) on middle cerebral artery blood flow in mid-gestation human fetuses undergoing fetoscopic surgery for spina bifida aperta. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Apr;47(4):521–2.
174. Belfort MA, Whitehead WE, Shamshirsaz AA, Bateni ZH, Olutoye OO, Olutoye OA, et al. Fetoscopic Open Neural Tube Defect Repair: Development and Refinement of a Two-Port, Carbon Dioxide Insufflation Technique. *Obstet Gynecol.* 2017 Apr;129(4):734–43.
175. Joyeux L, Engels AC, Russo FM, Jimenez J, Van Mieghem T, De Coppi P, et al. Fetoscopic versus Open Repair for Spina Bifida Aperta: A Systematic Review of Outcomes. *Fetal Diagn Ther.* 2016;39(3):161–71.
176. Graf K, Kohl T, Neubauer BA, Dey F, Faas D, Wanis FA, et al. Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part III: neurosurgical intervention in the first postnatal year. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Feb;47(2):158–61.
177. Van Der Vossen S, Pistorius LR, Mulder EJJ, Platenkamp M, Stoutenbeek P, Visser GHA, et al. Role of prenatal ultrasound in predicting survival and mental and motor functioning in children with spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Sep;34(3):253–8.
178. Verbeek RJ, Heep A, Maurits NM, Cremer R, Hoving EW, Brouwer OF, et al. Fetal endoscopic myelomeningocele closure preserves segmental neurological function. *Dev Med Child Neurol.* 2012 Jan;54(1):15–22.
179. de Vries JIP, Fong BF. Normal fetal motility: an overview. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jun;27(6):701–11.
180. International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Education Committee. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the “basic examination” and the “fetal neurosonogram.” *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Jan;29(1):109–16.
181. Fontecha CG, Peiro JL, Sevilla JJ, Aguirre M, Soldado F, Fresno L, et al. Fetoscopic coverage of experimental myelomeningocele in sheep using a patch with surgical sealant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Jun;156(2):171–6.
182. Peiro JL, Fontecha CG, Ruano R, Esteves M, Fonseca C, Marotta M, et al. Single-Access Fetal Endoscopy (SAFE) for myelomeningocele in sheep model I: amniotic carbon dioxide gas approach. *Surg Endosc.* 2013 Oct;27(10):3835–40.
183. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics.* 4ª Edición. Belmont, California: Luxbury; 1995.

184. Pauly M, Cremer R. Levels of mobility in children and adolescents with spina bifida-clinical parameters predicting mobility and maintenance of these skills. *Eur J Pediatr Surg*. 2013 Apr;23(2):110–4.
185. Heffez DS, Aryanpur J, Rotellini NA, Hutchins GM, Freeman JM. Intrauterine repair of experimental surgically created dysraphism. *Neurosurgery*. 1993 Jun;32(6):1005–10.
186. Hata T. Current status of fetal neurodevelopmental assessment: Four-dimensional ultrasound study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 Oct;42(10):1211–21.
187. Nemeč SF, Kasprian G, Brugger PC, Bettelheim D, Amann G, Nemeč U, et al. Abnormalities of the upper extremities on fetal magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Nov;38(5):559–67.
188. Nemeč SF, Nemeč U, Brugger PC, Bettelheim D, Rotmensch S, Graham JM, et al. MR imaging of the fetal musculoskeletal system. *Prenat Diagn*. 2012 Mar;32(3):205–13
189. Domröse CM, Bremer S, Buczek C, Geipel A, Berg C, Gembruch U, et al. Termination of pregnancy after prenatal diagnosis of spina bifida: a German perspective. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Oct;294(4):731–7.
190. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal *microarray* versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 6;367(23):2175–84.
191. Srebniak MI, Van Opstal D, Joosten M, Diderich KEM, de Vries F a. T, Riedijk S, et al. Whole-genome array as a first-line cytogenetic test in prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Apr;45(4):363–72.
192. McGillivray G, Rosenfeld JA, McKinlay Gardner RJ, Gillam LH. Genetic counselling and ethical issues with chromosome microarray analysis in prenatal testing. *Prenat Diagn*. 2012 Apr;32(4):389–95.
193. Faas BHW. Prenatal genetic care: debates and considerations of the past, present and future. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(8):1101–5.
194. Tee LM, Kan EY, Cheung JC, Leung WC. Magnetic resonance imaging of the fetal brain. *Hong Kong Med J*. 2016 Jun;22(3):270–8.
195. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet*. 1991 Jul 20;338(8760):131–7.
196. Coelho Neto MA, Roncato P, Nastro CO, Martins WP. True Reproducibility of UltraSound Techniques (TRUST): systematic review of reliability studies in obstetrics and gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Jul;46(1):14–20.

# 11. Annexes

---



## **11.1. Annex 1: Treballs publicats**

### **11.1.1. Treball 1**







## Prenatal ultrasound evaluation of segmental level of neurological lesion in fetuses with myelomeningocele: development of a new technique

E. CARRERAS\*, A. MAROTO\*, T. ILLESCAS\*, M. MELÉNDEZ†, S. ARÉVALO\*, J. L. PEIRÓ‡, C. G. GARCÍA-FONTECHA§, M. BELFORT¶ and A. CUXART†

\*Maternal-Fetal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; †Physical Medicine and Rehabilitation, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ‡Paediatric Surgery, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; §Paediatric Orthopaedic Surgery, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ¶Maternal-Fetal Medicine, Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA

**KEYWORDS:** fetal surgery; myelomeningocele; neurological examination; prenatal ultrasonography

### ABSTRACT

**Objectives** To report our preliminary experience in the use of prenatal ultrasound examination to assess lower-limb movements in fetuses with myelomeningocele. We aimed to determine the accuracy of this method to establish the segmental level of neurological lesion, as this is the best known predictor of the future ability to walk.

**Methods** This was a preliminary, observational study including fetuses with myelomeningocele operated on prenatally. The patterns of movements present and absent in the affected fetuses' lower limbs were evaluated systematically by ultrasound examination. According to the known nerve function associated with each muscle group, the segmental level of neurological lesion was established before birth. The agreement for the segmental levels assigned, between the prenatal ultrasound technique and the classical neurological clinical examination after birth (gold standard), was tested using the weighed kappa ( $w\kappa$ ) index.

**Results** Seventy-one fetuses with myelomeningocele were evaluated at the Hospital Universitari Vall d'Hebron. After counseling, the parents opted for prenatal surgery (26 cases), termination of pregnancy (43 cases) or postnatal repair (two cases). Five patients did not fulfil the inclusion criteria for prenatal surgery and three were excluded after birth. In the 18 fetuses that underwent surgery and were analyzed, the agreement between prenatal and postnatal segmental levels assigned was 91.7% for the right limb ( $w\kappa=0.80$ ) and 88.9% for the left limb ( $w\kappa=0.73$ ).

**Conclusions** The agreement found between prenatal and postnatal assignment of level of lesion in this preliminary study suggests that neurological sonographic evaluation is feasible before birth. This may provide accurate individualized information about the motor function and future ambulation prognosis of fetuses with myelomeningocele. Copyright © 2015 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.

### INTRODUCTION

Neural tube defects occur with an incidence of 1/1000 pregnancies and are characterized by extrusion of the spinal cord, with open dura mater, into a cerebrospinal fluid-filled sac (myelomeningocele (MMC)) or without a sac (myelocele). The eventual sac rupture frequently exposes the underlying neural tissue (placode) to amniotic fluid. In addition to the chemical irritation of amniotic fluid, mechanical damage may also occur due to frequent contact of neural tissue with the uterine wall, which produces motor and sensory disorders (second hit hypothesis)<sup>1,2</sup>. Leakage of cerebrospinal fluid through the defect also occurs, causing cerebellar herniation. Although the clinical manifestations of neural tube defects are not usually fatal, they can be severely disabling<sup>3</sup>.

The principal aim of prenatal intervention is to preserve the unprotected nerve root function and to ameliorate hydrocephalus and the Chiari malformation by preventing cerebrospinal fluid leakage<sup>3–7</sup>. A randomized clinical trial was designed in 2003 to study open fetal surgery for MMC. The Management of Myelomeningocele Study

Correspondence to: Dr E. Carreras, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig de la Vall d'Hebron 119–129, 08035, Barcelona, Spain (e-mail: ecarreras@vhebron.net)

Accepted: 20 August 2015

(MOMS)<sup>8</sup> showed that infants operated on prenatally had a lower risk of needing a ventriculoperitoneal shunt and better functional neurological outcomes than those in the expectant management group. From a maternal standpoint, morbidity rates were significantly high (premature rupture of membranes, uterine scar dehiscence, preterm labor), but were still deemed to be within an acceptable risk–benefit scenario.

The segmental level of neurological lesion is the ultimate predictor of the patient's ability to walk and of the type of orthosis that they may need. From a neurological perspective, the metameric nerves of lower-limb muscles are used to define the segmental level of lesion, and each level is associated with a specific muscle group that enables a specific movement. The segmental level of neurological lesion on the lower limbs is defined by the most distal active muscle<sup>9,10</sup>.

The level of neurological lesion in patients with MMC is usually established immediately after birth, by the examination of voluntary and reflex lower-limb movements. We propose that, in a similar manner, a formal and systematic ultrasound evaluation of lower-limb movements in fetuses with MMC should be performed to explore the segmental level of neurological lesion and provide the prognosis for future ambulation before birth.

## PATIENTS AND METHODS

This was a preliminary, observational study including fetuses with MMC, evaluated at the Fetal Medicine Unit of the Hospital Universitari Vall d'Hebron between March 2011 and May 2015 for prenatal MMC surgery. We included in our study those patients who opted for prenatal repair of MMC, fulfilled the criteria for the surgery and gave informed consent to participate.

The eligibility criteria for prenatal surgical repair of MMC were: singleton pregnancy between 18 and 26 weeks of gestational age with isolated MMC, anatomical level of the lesion between T1 and S1, cerebellar herniation (Chiari malformation), absence of severe kyphosis (defined as  $> 30^\circ$ ) and normal karyotype. The exclusion criteria were: fetal anomalies not related to MMC (including chromosomal abnormalities), severe fetal kyphosis, body mass index  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  or maternal disorders contraindicating surgery.

All patients undergoing prenatal surgery for MMC repair were scanned by ultrasound to determine the prenatal neurological level of damage at 1–2 weeks before surgery for the first time and every 6 weeks thereafter until birth. Prenatal ultrasound examination of lower-limb movements in fetuses with MMC was performed with grayscale (B-mode) ultrasound, using a 3–5-MHz transabdominal transducer and an Elite WS80A system (Samsung, Seoul, South Korea).

All ultrasound evaluations were performed by a single operator, a maternal–fetal medicine specialist with expertise in ultrasound examination (E.C.), and the first evaluation was always carried out in the



**Figure 1** Recommended view to study segmental level in a sagittal plane of the fetal legs, with the front of the legs facing the ultrasound probe.

presence of a specialist in rehabilitation (A.C.) to discuss the neurological level to be established on the first ultrasound scan (which was the one used to make therapeutic decisions). The maximum time allocated for the examination was 45 min, following the conclusions of a previous pilot study conducted at our institution.

Postnatal evaluation of the segmental level of the neurological lesion affecting the lower limbs is defined by the most distal active muscle found on neurological examination and follows the sequence: L1, psoas muscle, hip flexion; L2, adductor muscles, hip adduction; L3, quadriceps muscle, knee extension; L4, hamstrings and gluteus, knee flexion; L5, anterior tibialis, ankle dorsiflexion; S1, gastrocnemius, soleus and gluteus, ankle plantar flexion, hip extension and outward rotation. This is complemented with osteotendinous reflex examination. This widespread evaluation technique was considered our gold standard and its components were extrapolated for prenatal sonographic evaluation as follows: each of the fetal lower limbs was evaluated separately and its movements were studied in a sagittal plane, yielding a profile view of the joints under investigation, preferably with the front of the legs facing the ultrasound probe (Figure 1). The foot position was also described as it is considered an indirect sign of neurological damage. Each foot was evaluated separately and malpositions were classified in two groups: forefoot (adductus or abductus) and hindfoot (talus, equinus, varus or valgus) malpositions. A standardized data collection sheet was used to register the patterns of movements observed during the examinations (this is provided as Appendix S1).

The segmental neurological level was assigned as described above, according to the most distal active muscles present, demonstrated by systematic observation of the lower limb movements (illustrated in Videoclips S1 and S2). In contrast to postnatal examination, the presence of an L2 lesion could not be established by prenatal ultrasound examination as it is not possible to

Table 1 Segmental neurological level according to key muscle function

Segmental level	Key muscle	Function	Prognosis for ambulation and type of orthosis needed
L1	Psoas	Hip flexion	Indoor ambulation with knee–ankle–foot orthoses and crutches
L2	Hip adductor	Hip adduction	Similar to L1
L3	Quadriceps	Knee extension	Community ambulation with ankle–foot orthoses, with or without crutches
L4	Hamstrings/gluteus	Knee flexion	Community ambulation with ankle–foot orthoses, without crutches
L5	Anterior tibialis	Dorsal flexion of ankle	Similar to L4
S1	Gastrocnemius/soleus/gluteus	Plantar flexion of ankle	Community ambulation without orthoses

assess adductor muscle function (movement of the lower limbs towards the midline). The metameric nerve level, key muscle groups, associated movements and walking prognosis for each predicted segmental level are shown in Table 1.

Fetal MMC repair was performed at 20–26 weeks of gestation at the Hospital Universitari Vall d'Hebron by an expert team of maternal–fetal medicine specialists, pediatric surgeons and anesthetists. The surgical technique consisted of a watertight coverage of the spinal defect, as described previously in animal models<sup>11–13</sup>.

Cesarean section was planned at 37 completed weeks of gestation unless fetal or maternal complications appeared earlier. A specialist in physical medicine and rehabilitation (M.M.), blinded to the prenatal examination results, evaluated the neonate within the first 72 h after delivery and established the postnatal segmental level of neurological lesion.

In order to validate the prenatal ultrasound examination as a technique for the establishment of the segmental level of neurological damage, we compared the level observed during the last ultrasound examination before birth with the postnatal neurological evaluation performed by the rehabilitation specialists. We also compared the anatomical level of the defect, i.e. the highest open posterior vertebral arch, established by prenatal ultrasound examination with the postnatal neurological examination.

#### Statistical analysis

The segmental level of neurological lesion and the anatomical level of the defect, both evaluated by prenatal ultrasound examination, were compared with the level assigned on postnatal neurological examination to assess agreement. The weighed kappa index ( $w\kappa$ ), with its 95% CI, was used as a measurement of agreement. With  $w\kappa$ , the importance of a disagreement is related to the number of categories in which the variables differ. If the variables were in complete agreement, then  $w\kappa = 1$  and, if there was no agreement among variables,  $w\kappa = 0$ . A  $w\kappa$  value of 0–0.4 was considered as marginal agreement, 0.41–0.75 as good agreement and 0.76–1.00 as excellent agreement<sup>14</sup>. Data were analyzed with Stata Version 13.1 (StataCorp, College Station, TX, USA).

#### RESULTS

From March 2011 to May 2015, 71 pregnant women carrying fetuses with MMC were referred to the Fetal Medicine Unit of the Hospital Universitari Vall d'Hebron. Diagnosis of MMC was confirmed by ultrasound examination in all cases. After counseling, 43 couples decided on termination of pregnancy, 26 asked for prenatal surgery and two opted for postnatal repair. Five of the 26 couples that had asked for prenatal MMC repair were excluded because they did not fulfil the criteria for surgery, thus leaving 21 cases for prenatal surgery.

The intervention was performed between 20 and 26 weeks of gestation, in seven cases by open surgery and in 14 by a fetoscopic approach. The mean gestational age at Cesarean section was 34.1 weeks (range, 26.2–38.4 weeks). One case was lost to follow-up (delivery in Argentina) and two more cases were excluded after delivery: one neonatal death due to chorioamnionitis in a 26.2-week fetus and a neonate born without complete spinal defect coverage.

The segmental levels of neurological lesion established on the last prenatal ultrasound evaluation and at the postnatal examination are summarized in Table 2 for the 18 neonates included in the final study population for analysis, along with the anatomical level of lesion (established during the first ultrasound scan), gestational age at the time of surgery and type of approach for the intervention (open *vs* fetoscopic). In one case, the segmental level assigned was different from the right to the left limb on the prenatal ultrasound examination, whereas the segmental levels were always symmetrical at the postnatal evaluation. A fetal foot malposition was diagnosed by ultrasound examination in seven cases, comprising three cases of varus foot (one bilateral, two unilateral) and four cases of talus foot (three bilateral, one unilateral). During the prenatal ultrasound surveillance, no fetuses which underwent surgery showed changes in the neurological level of lesion from the first scan, performed before surgery, to the last scan, performed immediately before birth.

The agreement observed between prenatal and postnatal evaluations was 91.7% (expected agreement: 59.3%) for the right side ( $w\kappa = 0.80$ ; 95% CI, 0.54–1.00) and 88.9% (expected agreement: 58.6%) for the left side ( $w\kappa = 0.73$ ; 95% CI, 0.47–0.94). When comparing the

**Table 2** Segmental levels of neurological lesion in fetuses/neonates with spina bifida operated on prenatally

Case	Type of surgery	Prenatal anatomical level	GA at surgery (weeks)	Post-surgical prenatal evaluation		Postnatal examination (both sides)
				Right limb	Left limb	
1	Open	L1	23 + 5	S1	S1	L5
2	Open	L2	22 + 2	L4	L4	L4
3	Open	L5	24 + 3	S1	S1	S1
4	Open	L3	22 + 6	S1	S1	S1
5	Open	L3	25 + 6	L4	L4	L4
6	Open	L4	25 + 2	L5	S1	L5
7	Fetoscopic	L2	23 + 3	L4	L4	L4
8	Fetoscopic	L5	24 + 3	S1	S1	S1
9	Fetoscopic	L3	24 + 5	S1	S1	S1
10	Fetoscopic	L5	26 + 3	S1	S1	S1
11	Fetoscopic	L4	21 + 2	L5	L5	L5
12	Fetoscopic	L4	25 + 5	L5	L5	L5
13	Fetoscopic	L3	22 + 4	S1	S1	L5
14	Fetoscopic	L2	23 + 0	S1	S1	S1
15	Fetoscopic	L3	23 + 5	L5	L5	L5
16	Fetoscopic	L1	23 + 3	L5	L5	L5
17	Fetoscopic	L3	26 + 6	L4	L4	L5
18	Fetoscopic	T9	26 + 2	S1	S1	S1

Anatomical level, defined as the highest open posterior vertebral arch, was established by ultrasound scan at time of diagnosis. Prenatal evaluation was performed 1–2 weeks before surgery initially and every 6 weeks thereafter. Results given here are of last ultrasound scan after surgery and before birth. Postnatal examination refers to neurological examination within first 72 h following delivery (which was identical for right and left limbs in all cases). GA, gestational age.

anatomical level and the neurological examination after birth, the agreement observed was 62.0% (expected agreement: 61.1%) and the *wk* was 0.024 (95% CI, 0.002–0.085). All seven cases of foot malposition diagnosed prenatally were confirmed after birth, with the exception of one prenatal diagnosis of unilateral talus foot that was confirmed as bilateral talus feet after birth.

Table 3 presents the information available for the cases that did not opt for termination of pregnancy and which were not eligible for prenatal surgery or requested postnatal intervention. In Case 3, the neurological level of lesion changed from bilateral S1 at the first ultrasound scan to L5 (right side) and L1 (left side) at the last ultrasound scan available, at 1 week before termination. In Case 6, the neurological level of lesion on the right side changed from S1 at 20 + 1 weeks' gestation to L4 at the last ultrasound neurological evaluation available, at 5 weeks before birth.

At the time of writing, 12 infants were older than 12 months. As all of them had been allocated a neurological level of L4 or below, it was predicted that all of them would be able to walk: from 12 to 18 months there were five infants starting to walk and two infants not yet walking, and from 18 months onwards there were five infants, all of them already walking.

## DISCUSSION

The MOMS trial<sup>18</sup> has demonstrated that *in-utero* surgery ameliorates the Chiari malformation and reduces the need for shunting in comparison to postnatal repair. It has not yet been determined definitively whether intrauterine

surgery actually preserves the neurological level of these patients. The MOMS study had two limitations in the assessment of neurological function in these patients: (i) no provision was made for the individual evaluation or scoring of motor function before birth and (ii) it was assumed that the highest anatomical level of the lesion (i.e. the highest open posterior vertebral arch) is equivalent to the level of long-term neurological disruption.

Significant differences between anatomical and neurological levels of lesion (up to six levels above or below) have been reported in the literature, showing that the anatomical level does not accurately predict postnatal motor function<sup>15–18</sup>. Thus, to assess accurately the impact of intrauterine surgery on postnatal neurological function, we need to know the prenatal neurological level prior to surgery rather than simply the prenatal anatomical level.

Ultrasound examination is essential for the diagnosis and further assessment of MMC and the examination need not be restricted to features of the cranial and spinal anatomy; it can also be extended to the evaluation of fetal motion<sup>19</sup>. Fetal movements are discernible by ultrasound examination as early as 7–8 weeks and isolated lower-limb movements can be observed from 10 weeks onwards<sup>20,21</sup>. For good visualization of fetal movements in the second half of pregnancy, we experimented with different ultrasound views of the leg and concluded that a profile of the limb with the front of the legs facing the ultrasound probe was the best image for evaluation. The potential role for magnetic resonance imaging and four-dimensional ultrasound examination as complementary diagnostic tools in the functional

**Table 3** Characteristics of cases of spina bifida that did not undergo prenatal surgery and in which parents did not opt for termination of pregnancy at diagnosis

Case	Cause for exclusion*	GA at first US† (weeks)	Prenatal evaluation at first US		Postnatal evaluation (within 72 h of delivery)		Outcome (GA (weeks))
			Right limb	Left limb	Right limb	Left limb	
1	Opted for postnatal surgery	24 + 0	S1	L4	L4	L4	Liveborn (35 + 4)
2	Opted for postnatal surgery	23 + 1	L5	L5	L4	L4	Liveborn (34 + 3)
3	Twin pregnancy	19 + 1	S1	S1	NA	NA	Selective feticide (31 + 2)
4	Twin pregnancy	29 + 5	L4	L4	NA	NA	Selective feticide (30 + 5)
5	Twin pregnancy	17 + 1	S1	L5	NA	NA	Selective feticide (31 + 1)
6	Twin pregnancy	20 + 1	S1	S1	L2	L3	Liveborn (34 + 1)
7	Cervical NTD	18 + 6	L4	L5	NA	NA	Lost to follow-up

\*Reason that surgery was not performed before birth. †Gestational age (GA) at time of first ultrasound evaluation of segmental level of neurological lesion in our center. NA, not applicable; NTD, neural tube defect.

evaluation of fetuses with MMC has not yet been confirmed<sup>22,23</sup> but, from our experience, the speed of fetal movements seems to be too high for either technique to provide the accurate examination required for this study.

The present preliminary study suggests that the neurological level of lesion can be evaluated prenatally by ultrasound examination and that it correlates accurately with the postnatal segmental level of neurological lesion (which is the best predictor of future walking ability) in patients with MMC repaired *in utero*. In contrast to this, the anatomical level established by ultrasound examination was not concordant with the postnatal segmental level of neurological lesion (the observed agreement did not differ from the agreement expected just by chance).

The disagreement is more or less important depending on the number of categories by which the variables differ; for this reason we chose the weighted kappa index to measure the concordance between the different techniques. It is noteworthy that the neurological level established before and after birth never differed by more than one category above or below. This is important as a one-category disagreement usually means a minor variation for the walking prognosis. Follow-up after 1 year was available for 12 infants, and the outcomes regarding walking ability are in agreement with what we had predicted for these patients before birth. Our predictions would have been much less accurate if they had been based on the anatomical level of lesion.

Although our data point to prenatal ultrasound examination as a good tool to establish motor function and final prognosis for ambulation, fetal assessment by ultrasound examination is not as accurate as physical examination. The study of osteotendinous reflexes that complements the assessment of the segmental neurological level of lesion during the neurological examination at birth is not available *in utero*. Another limitation of prenatal ultrasound examination is that the L2 level cannot be assessed as it is not possible to check fetal adduction of the thighs by prenatal ultrasound. This is why the postnatal neurological level L2 was prenatally assimilated into L1 for the purpose of the concordance study. However, we

do not consider this to be a major limitation as the levels L1 and L2 have the same motor prognosis for future ambulation.

The theory that there is a progressive deterioration of lower-limb motor function *in utero*, due to prolonged exposure of neural tissue to amniotic fluid and to persistent trauma from rubbing against the uterine wall (second hit hypothesis)<sup>2</sup> has not yet been established by prospective studies of fetal movements. The results of the present work are in agreement with this hypothesis, as the subsequent scans performed on our patients during pregnancy showed that the neurological level remained stable until birth for the operated fetuses, whereas a certain grade of deterioration was observed in the non-operated fetuses. Nevertheless, after the MOMS trial results, we do not encourage our patients to choose postnatal MMC repair. For this reason it will be almost impossible to obtain a proper control group for the monitoring of MMC fetuses without prenatal correction.

In modern fetal medicine, the individualization of counseling is our goal. When evaluating a fetus with a congenital defect, parents want to know the specific prognosis for their child. In the assessment of MMC cases, the prognosis of walking ability is of the highest importance. Our preliminary results suggest that prenatal ultrasound assessment of neurological function in fetuses with MMC may provide information about the prognosis for ambulation and the type of orthoses required. This information, available before birth, could help the future parents in making their decisions regarding prenatal surgery or termination of pregnancy, based on the prognosis for motor function in the lower limbs.


## REFERENCES

1. Au KS, Ashley-Koch A, Northrup H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. *Dev Disabil Res Rev* 2010; 16: 6–15.
2. Stiefel D, Copp AJ, Meuli M. Fetal spina bifida in a mouse model: loss of neural function in utero. *J Neurosurg* 2007; 106: 213–221.
3. Adzick NS. Fetal surgery for spina bifida: past, present, future. *Semin Pediatr Surg* 2013; 22: 10–17.
4. Adzick NS. Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 9–14.
5. Danzer E, Johnson MP, Adzick NS. Fetal surgery for myelomeningocele: progress and perspectives. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 8–14.

6. Sival DA, van Weerden TW, Vies JS, Timmer A, den Dunnen WF, Staal-Schreinemachers AL, Hoving EW, Sollie KM, Kranen-Mastenbroek VJ, Sauer PJ, Brouwer OF. Neonatal loss of motor function in human spina bifida aperta. *Pediatrics* 2004; **114**: 427–434.
7. Verbeek RJ, Heep A, Maurits NM, Cremer R, Hoving EW, Brouwer OF, van der Hoeven JH, Sival DA. Fetal endoscopic myelomeningocele closure preserves segmental neurological function. *Dev Med Child Neurol* 2012; **54**: 15–22.
8. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, Farrell JA, Dabrowiak ME, Sutton LN, Gupta N, Tulipan NB, D'Alton ME, Farmer DL; MOMS investigators. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011; **364**: 993–1004.
9. Sharrard WJ. The segmental innervation of the lower limb muscles in man. *Ann R Coll Surg Engl* 1964; **35**: 106–122.
10. Stark GD. Neonatal assessment of the child with a myelomeningocele. *Arch Dis Child* 1971; **46**: 539–548.
11. Fontecha CG, Peiro JL, Sevilla JJ, Aguirre M, Soldado F, Fresno L, Fonseca C, Chacaltana A, Martinez V. Fetoscopic coverage of experimental myelomeningocele in sheep using a patch with surgical sealant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; **156**: 171–176.
12. Peiro JL, Fontecha CG, Ruano R, Esteves M, Fonseca C, Marotta M, Haeri S, Belfort MA. Single-Access Fetal Endoscopy (SAFE) for myelomeningocele in sheep model I: amniotic carbon dioxide gas approach. *Surg Endosc* 2013; **27**: 3835–3840.
13. Fontecha CG, Peiro JL, Aguirre M, Soldado F, Añor S, Fresno L, Martínez-Ibañez V. Inert patch with bioadhesive for gentle fetal surgery of myelomeningocele in a sheep model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; **146**: 174–179.
14. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics* (4th edn). Belmont, California: Luxbury, 1995; 426.
15. Korenromp MJ, van Gool JD, Bruinse HW, Kriek R. Early fetal leg movements in myelomeningocele. *Lancet* 1986; **1**: 917–918.
16. Van Der Vossen S, Pistorius LR, Mulder EJ, Platenkamp M, Stoutenbeek P, Visser GH, Gooskens RH. Role of prenatal ultrasound in predicting survival and mental and motor functioning in children with spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 253–258.
17. Sival DA, Begeer JH, Staal-Schreinemachers AL, Vos-Niël JM, Beekhuis JR, Precht HF. Perinatal motor behaviour and neurological outcome in spina bifida aperta. *Early Hum Dev* 1997; **50**: 27–37.
18. Kollias SS, Goldstein RB, Cogen PH, Filly RA. Prenatally detected myelomeningocele: sonographic accuracy in estimation of the spinal level. *Radiology* 1992; **185**: 109–112.
19. Coleman BG, Langer JE, Horii SC. The diagnostic features of spina bifida: the role of ultrasound. *Fetal Diagn Ther* 2015; **37**: 179–196.
20. Lüchinger AB, Hadders-Algra M, van Kan CM, de Vries JI. Fetal onset of general movements. *Pediatr Res* 2008; **63**: 191–195.
21. De Vries JI, Fong BF. Normal fetal motility: an overview. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27**: 701–711.
22. Ben-Sira L, Garel C, Malinger G, Constantini S. Prenatal diagnosis of spinal dysraphism. *Childs Nerv Syst* 2013; **29**: 1541–1552.
23. Mirsky DM, Schwartz ES, Zarnow DM. Diagnostic features of myelomeningocele: the role of ultrafast MRI. *Fetal Diagn Ther* 2015; **37**: 219–225.

#### SUPPORTING INFORMATION ON THE INTERNET

The following supporting information may be found in the online version of this article:

 **Videoclip S1** Prenatal ultrasound examination of a fetus with spina bifida, neurological level S1. Knee extension and flexion as well as dorsal and plantar ankle flexion can be easily ascertained.

**Videoclip S2** Prenatal ultrasound examination of a fetus with spina bifida, neurological level L4. Knee extension can be ascertained, whereas no ankle movements are observed.

**Appendix S1** Standardized data collection sheet used to register the patterns of lower-limb movements observed during ultrasound examination.

### **11.1.2. Treball 2**





## ORIGINAL ARTICLE

## Ultrasound functional evaluation of fetuses with myelomeningocele: study of the interpretation of results

A. Maroto<sup>a\*</sup>, T. Illescas<sup>a\*</sup>, M. Meléndez<sup>b</sup>, S. Arévalo<sup>a</sup>, C. Rodó<sup>a,c</sup>, J. L. Peiró<sup>d</sup>, M. Belfort<sup>e</sup>, A. Cuxart<sup>b†</sup> and E. Carreras<sup>a†</sup>

<sup>a</sup>Maternal-Fetal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; <sup>b</sup>Physical Medicine and Rehabilitation, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; <sup>c</sup>Institut de Diagnòstic per la Imatge, Barcelona, Spain; <sup>d</sup>Pediatric Surgery, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; <sup>e</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Baylor College of Medicine and Texas Children's Fetal Center, Houston, TX, USA

**ABSTRACT**

**Objective:** To assess the reliability of the interpretation of a new technique for the ultrasound evaluation of the level of neurological lesion in fetuses with myelomeningocele.

**Methods:** Observational study including myelomeningocele fetuses, referred to our center for the sonographic assessment of the fetal lower-limb movements, made and recorded by an expert in Maternal-fetal medicine and a specialist in Rehabilitation. Two observers, with different levels of expertise and blinded to each other's results, interpreted each recorded scan two different times. The agreement for the segmental levels assigned between the observers and the gold standard, the inter-observer and intra-observer reproducibility were tested using the weighed Kappa ( $w_k$ ) index.

**Results:** Twenty-eight scans were recorded and evaluated. The agreement between the observers and the gold standard remained constant for the expert observer ( $w_k = 0.82$ ) and increased ( $w_k = 0.66$ – $w_k = 0.72$ ) for the other one. The inter-observer and the intra-observer variability for the expert observer were  $w_k = 0.72$  and  $w_k = 0.94$ , respectively.

**Discussion:** The agreement for the prenatal evaluation of the segmental neurological level was excellent, after a short training period, for observers with different degrees of expertise. The interpretation of this technique is reproducible enough and this supports its value for the prediction of postnatal motor function in myelomeningocele fetuses.

**ARTICLE HISTORY**

Received 5 April 2016  
Revised 4 October 2016  
Accepted 8 October 2016

**KEYWORDS**



Myelomeningocele;  
prenatal ultrasonography;  
neurological examination;  
reproducibility

**Introduction**

In the recent years, fetal surgery has developed to make myelomeningocele (MMC) now amenable to prenatal repair. Advantages of fetal surgery of MMC have already been demonstrated in terms of reduction of ventricular shunt need, reduction of hindbrain herniation, improvement of mental development scores and increase of independent-walking rate [1]. Other manifestations of MMC such as sphincter neurogenic symptoms have been studied in operated fetuses but the effects of surgery remain to be proved [2].


Decision-making of the affected fetuses' parents is always complicated thus individualized prognosis and counseling about their child's future is very desirable before the parents decide to undergo a termination of pregnancy or consider prenatal or postnatal surgery instead.

Traditionally, the neurological function prediction for fetuses affected by MMC has been based on anatomical features found in the ultrasound (US) evaluation (namely, the upper level of the vertebral lesion along with the presence of ventriculomegaly and Chiari II malformation) [3–6]. However, it is well-known that the segmental level of neurological lesion is the ultimate predictor of the patients' ability to walk and of the type of orthosis they may need [7–13]. In the routine clinical practice, the neurological level of lesion is established after birth by the examination of lower-limb voluntary movements and osteotendinous reflexes [8]. Currently, we can reproduce this exploration during the prenatal period by systematic US evaluation of lower-limb movements of the affected fetuses. This sonographic technique has been developed by our group and has shown to provide a more accurate prenatal individualized prognosis about the

**CONTACT** Elena Carreras  [ecarreras@vhebron.net](mailto:ecarreras@vhebron.net)  Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig de la Vall d'Hebron 119-129. 08035, Barcelona, Spain

\*These authors have contributed equally to this work.

†These authors are joint senior authors.

 Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2017 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

future walking ability than the anatomical level of lesion would [14].

The aim of this study was to assess the inter- and intra-observer reproducibility of the interpretation of the new technique of sonographic evaluation of fetal lower-limb motion and to determine possible factors contributing to the variability.

## Methods

This is an observational study including fetuses with spina bifida, referred to the Fetal Medicine Unit of the Hospital Universitari Vall d'Hebron for US evaluation of their MMC during the second trimester of pregnancy. The period of study was from March 2011 to May 2015. Prenatal US examination of lower-limb movements in fetuses with MMC was made with gray-scale (mode B) US, using the 3–5 MHz transabdominal transducers of Samsung Elite WS80A equipment.

We included in our study those patients who, after being evaluated and counseled, opted for either prenatal repair of MMC or termination of pregnancy. Informed consent was obtained from all the patients to record and store the examinations for the purpose of this study and the protocol was approved by the local Research Institute Ethics Committee. We evaluated only the first US scan, made in our center, for each patient.

There were always two specialists present at this first US evaluation: the operator, who was a Maternal–fetal medicine specialist with wide expertise in ultrasound (E.C.), and a specialist in Rehabilitation (A.C.). Both of them discussed the examination and assigned the neurological level in order to make the therapeutic decisions. This US examination was used as our gold standard for the present reproducibility study.

The maximum time allocated for the examination was 45 min. Each one of the fetal lower limbs was evaluated separately and its movements were studied in a sagittal plane, yielding a profile view of the joints subjected to study, preferably with the front of the legs facing the US probe (see the attached videos illustrating the US functional examination). The time and the plane had been established on a pilot study with 20 healthy fetuses without any risk factors, in which we explored the hip flexion, flexion and extension of the knee and dorsal and plantar flexion of the ankle. We observed that the time required to complete the scan was 7 min (range 3–15).

The rationale of the prenatal US functional examination is to determine the most distal active muscle present, by systematically observing the lower-limb

movements. These movements can be matched with their corresponding segmental neurological levels according to the classification by Sharrard [7]: L1–L2 psoas muscle, hip flexion; adductor muscles, hip adduction; L3 – quadriceps muscle, knee extension; L4 – hamstrings, knee flexion; L5 – tibialis anterior, ankle dorsiflexion and S1 – triceps surae, ankle plantar flexion. The L2 level is not amenable to prenatal ultrasound evaluation due to inability to assess adductor muscle function (movement of the lower limbs toward the midline). The agreement between this prenatal US evaluation and the postnatal neurological examination at birth has shown excellent on a previous study (91.7% for the right limb ( $w_k = 0.80$ ) and 88.9% for the left limb ( $w_k = 0.73$ )) [14].

We selected two observers to analyze the recorded scans, in order to assess the reliability of the interpretation of this new prenatal US evaluation technique: the first one (A.M.) is an expert in the study of patients with spina bifida, and widely familiar to the technique (75 examinations observed). The second one (T.I.) is an expert in prenatal diagnosis by US but, before the study, she had just learned the technique as previously described by our group [14] and had observed 15 examinations, thus we will consider this second observer as a “beginner” for the evaluation of fetal lower-limb motion by US.

Both observers were blinded to the gold standard and to each other's results. They watched all the videos and entered the neurological levels they found for each fetus on a database for the evaluation of inter-observer reproducibility. After 2 weeks, they repeated the evaluation on the same video clips to assess intra-observer reproducibility.

During this 2-week period, the second observer commented on any difficulties found in the process but without disclosing her results. In response, she was given some instructions that were used on the second round of video watching.

The segmental levels of neurological lesion established by both observers were contrasted against the gold standard. Inter-observer variability was studied between both observers at their first round. Intra-observer variability was studied for the first observer's evaluations. The progress in the results of the second observer was contrasted with the gold standard and the other observer to investigate the learning process of the less experienced observer.

## Statistical analysis

Intra-observer and inter-observer reproducibility was evaluated using the weighted Kappa index ( $w_k$ ), with

its 95% confidence interval (CI), as a measurement of agreement for ordinal variables [15]. With  $w_k$ , the importance of a disagreement is related to the number of categories in which the variables differ.

If the variables were in complete agreement, then  $w_k = 1$  and, if there was no agreement among variables,  $w_k = 0$ . A  $w_k$  value of 0–0.4 was considered as marginal agreement; 0.41–0.75, as good agreement; and 0.76–1.00, as excellent agreement [16]. Statistical analysis was performed with the STATA 13.1 software package and a  $p$  value  $<0.05$  was considered statistically significant.

## Results

The study included 28 fetuses with myelomeningocele. Fourteen of them underwent prenatal surgery and the other 14 pregnancies were electively terminated.

The median gestational age at the time of sonography was 21.5 weeks (interquartile range 20.6–24.5) and the fetal presentation was cephalic in 17 cases, breech in 9 cases and transverse position in 2 cases. The placenta was anterior in 43% of the cases. The median body mass index (BMI) of the pregnant women was 22.2 (range 16.7–33.9). Two patients had a BMI  $\geq 25$  and  $<30$  (considered as overweight) and another two patients had a BMI  $\geq 30$  (considered as obesity according to the WHO definition).

A complete evaluation of the segmental neurological level was successfully accomplished in all explorations and the results are depicted in Table 1. The weighted kappa values for inter-observer and intra-observer variability, for both observers and in both rounds of video evaluation, are presented in Table 2. The discrepancies between the two observers and the gold standard, when present, mostly consisted of one segmental level of discordance.

During the 2-week period between the first and the second rounds of video-watching, the main difficulties expressed by the second observer were related to the interpretation of subtle ankle movements and of the isolated motion of the toes.

The explanatory instructions provided to correctly study the fetal ankle movements were focused on the analysis of the amplitude of the arch described by the foot in motion: for a movement of ankle flexion, either dorsal or plantar, to be considered as effectively present, the arch described by the foot should be greater than 45 degrees. Isolated toes motion, without other parts of the foot moving, are explained as involuntary movements therefore they should not be considered to determine the segmental neurological level.

**Table 1.** Raw data of the scans recorded and evaluated by the two observers.

Case	GA	Presentation	Placenta	GS	O1R1	O1R2	O2R1	O2R2
1	25.4	Cephalic	Anterior	S1	L5	S1	L5	L5
2	25.0	Cephalic	Posterior	L5	L5	L5	L5	L5
3	25.2	Cephalic	Posterior	L4	L4	L4	L4	L4
4	24.5	Cephalic	Posterior	S1	S1	S1	S1	L5
5	22.0	Cephalic	Posterior	S1	S1	S1	S1	S1
6	24.1	Cephalic	Anterior	S1	S1	S1	S1	S1
7	25.3	Cephalic	Posterior	S1	S1	S1	S1	S1
8	21.1	Cephalic	Anterior	L5	S1	S1	S1	S1
9	22.1	Breech	Anterior	L4	L3	L3	L3	L3
10	21.2	Breech	Posterior	L5	S1	S1	L5	L5
11	20.1	Cephalic	Posterior	L5	L5	L5	L5	L5
12	25.2	Breech	Posterior	S1	S1	L5	S1	S1
13	24.5	Cephalic	Posterior	L4	L5	L5	L5	L5
14	21.0	Breech	Posterior	S1	S1	S1	S1	S1
15	20.5	Cephalic	Anterior	S1	S1	S1	L4	L4
16	21.1	Breech	Anterior	L2	L2	L2	L2	L2
17	21.4	Cephalic	Posterior	L2	L2	L2	L2	L2
18	21.5	Breech	Anterior	L3	L4	L4	L3	L3
19	20.6	Cephalic	Posterior	S1	S1	S1	L5	L5
20	20.3	Transverse	Posterior	S1	S1	S1	S1	S1
21	20.1	Breech	Anterior	S1	S1	S1	S1	S1
22	28.0	Breech	Posterior	S1	S1	S1	S1	S1
23	20.5	Cephalic	Anterior	S1	S1	S1	S1	L5
24	22.4	Cephalic	Anterior	L4	L4	L4	S1	L4
25	21.5	Cephalic	Posterior	L4	L4	L4	L3	L3
26	20.3	Transverse	Anterior	S1	S1	S1	L5	S1
27	20.2	Cephalic	Anterior	L5	L5	L5	S1	L5
28	21.1	Breech	Posterior	S1	S1	S1	S1	S1

GA: gestational age at the time of the US scan; O1: first observer; O2: second observer; R1: first video watching; R2: second video watching; GS: gold standard (segmental neurological level assigned by the Maternal-fetal medicine specialist and the specialist in Rehabilitation by prenatal US scan).

When comparing different fetal variables for the visualization of lower-limb movements, we found a slight trend to get to more reproducible evaluations when the placenta was posterior and the fetus was in breech position.

## Discussion

Our results showed a good to excellent intra-observer and inter-observer agreement in the interpretation of the sonographic assessment of the segmental neurological level, for two observers with wide expertise in prenatal diagnosis by ultrasound. The first observer had more experience in the prenatal US evaluation of spina bifida, while the second one was considered as a beginner for this technique in particular. The weighted Kappa between the first observer and the gold standard remained constant whereas the second observer improved in the interpretation of the US technique after a brief training process.

This finding has been encouraging to us for different reasons: it only took 15 examinations to teach the basic information to start the present study; furthermore, from the first to the second round of video watching, the few additional instructions received

**Table 2.** Statistical analysis of the segmental neurological levels assigned after watching the records of the US scans: agreement between the two observers and also against the gold standard.

GS	Variables contrasted				Agreement (%)	Expected agreement (%)	Weighted kappa	SE	95%CI
	O1		O2						
	R1	R2	R1	R2					
X	X				94.6	69.7	0.82	0.14	0.65–0.95
X		X			94.6	69.7	0.82	0.14	0.67–0.94
X			X		89.3	68.2	0.66	0.13	0.39–0.85
X				X	91.1	67.6	0.72	0.13	0.48–0.88
	X		X		91.1	68.6	0.72	0.13	0.43–0.89
				X	92.9	67.8	0.78	0.13	0.59–0.92
	X	X			98.2	70.3	0.94	0.14	0.79–1.00
			X	X	94.6	67.0	0.84	0.13	0.60–0.96

SE: Standard error; 95%CI: 95% confidence interval; O1: first observer; O2: second observer; R1: first video watching; R2: second video watching; GS: gold standard (segmental neurological level assigned by the Maternal-fetal medicine specialist and the specialist in Rehabilitation by prenatal US scan). O1R2-to-O2R1 and O1R2-to-O2R2 contrasts did not add further relevant information thus they have been omitted for the sake of simplicity.

were reflected as an increase of the agreement for the second observer. This suggests that the training process for experts in prenatal diagnosis would not take a long time. Finally, the intra-observer agreement was excellent not only for the expert observer but also for the beginner.

We are aware that using a single recorded examination for the evaluation of the results does not permit the study of the variability caused by acquisition. This implies a weakness of the present work since it could lead to an overestimation of the reliability of the technique [17]. There are several reasons to have focused on the interpretation of the fetal lower-limb movements rather than on the acquisition by the operator: The patient's first approach is routinely made by the same operator (E.C.), who has the widest expertise in this technique, along with the specialist in Rehabilitation (A.C.). Given the situation of stress and anxiety that these patients are going through, we considered ethically controversial to propose them to be rescanned by two other operators for research purposes. On the other hand, blinding the observers to the results is easier if using recorded evaluation whereas it is almost impossible when actually scanning the patient (especially for repeated measurements).

According to the feedback from some of the colleagues that scan these patients themselves for functional evaluation before referring them to our center, it would not be challenging for experts in prenatal diagnosis to perform the functional US examination as we described in "Methods". The real difficulty of the technique would rather lie in the correct interpretation of the fetal lower-limb movements, thus we are providing some tips and tricks for a better use of this new functional sonographic technique. Fetal motor

activity has been considered as a spontaneous expression of the developing nervous system [18]. Normal patterns of fetal movements have been previously described by 2D and 3D-4D ultrasound [18,19], with wide variations in their amplitude and speed.

The amplitude of joint movements is greater for the knee than for the ankle, so the difficulties to interpret the lower-limb movements and assign the neurological level usually come from the evaluation of the arch described by the ankle in motion. On the contrary, the flexion and extension movements of the knee are correctly interpreted without difficulty.

On the other hand, it is not unusual to find a foot malposition associated to spina bifida [8]. The direction in which the foot is malpositioned can sometimes be a hint of which muscles are predominantly working; however, it may also distort the normal 90° angle between the foot and the calf, which the fetus has at rest. All these factors make it difficult to interpret some subtle movements in terms to assign a segmental neurological level in particular. It is therefore important to assess the amplitude of the joint movement.

The less expert observer showed a trend toward more "optimistic" evaluations, based on considering subtle ankle and isolated toes movements as effectively present. However, this tended to subside during the second round, after further instructions were given to the observer. We consider that these explanatory instructions may be useful to make the interpretation of the prenatal US functional evaluation more homogeneous.

As a conclusion, the intra-observer and inter-observer agreement for the prenatal US evaluation of the segmental neurological level was excellent for observers with different levels of expertise. This makes the prenatal US findings reliable enough and supports

the value of the technique for the prediction of motor function after birth in fetuses with spina bifida.

### Acknowledgements

We kindly acknowledge Samsung Electronics Co, Ltd, Seoul, Korea, as the principal ultrasound equipment supplier for the present study at the hospital Universitari Vall d'Hebron.

### Disclosure statement

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

### References

- Adzick NS, Thom EA, Spong CY, MOMS investigators, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011;364:993–1004.
- Brock JW, Carr MC, Adzick NS, MOMS Investigators, et al. Bladder function after fetal surgery for myelomeningocele. *Pediatrics* 2015;136:e906–13.
- Bruner JP, Tulipan N, Dabrowiak E, et al. Upper level of the spina bifida defect: how good are we? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:612–7.
- Bruner JP, Tulipan N, Reed G, et al. Intrauterine repair of spina bifida: preoperative predictors of shunt-dependent hydrocephalus. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1305–12.
- Kollias SS, Goldstein RB, Cogen PH, Filly RA. Prenatally detected myelomeningoceles: sonographic accuracy in estimation of the spinal level. *Radiology* 1992;185:109–12.
- Cochrane DD, Wilson RD, Steinbok P, et al. Prenatal spinal evaluation and functional outcome of patients born with myelomeningocele: information for improved prenatal counselling and outcome prediction. *Fetal Diagn Ther* 1996;11:159–68.
- Sharrard WJ. The segmental innervation of the lower limb muscles in man. *Ann R Coll Surg Engl* 1964;35:106–22.
- Stark GD. Neonatal assessment of the child with a myelomeningocele. *Arch Dis Child* 1971;46:539–48.
- Rintoul NE, Sutton LN, Hubbard AM, et al. A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting, and the implications for fetal intervention. *Pediatrics* 2002;109:409–13.
- Hoffer MM, Feiwell E, Perry R, et al. Functional ambulation in patients with myelomeningocele. *J Bone Joint Surg Am* 1973;55:137–48.
- Iborra J, Pagès E, Cuxart A. Neurological abnormalities, major orthopaedic deformities and ambulation analysis in a myelomeningocele population in Catalonia (Spain). *Spinal Cord* 1999;37:351–7.
- McDonald CM, Jaffe KM, Shurtleff DB. Assessment of muscle strength in children with meningocele: accuracy and stability of measurements over time. *Arch Phys Med Rehabil* 1986;67:855–61.
- Samuelsson L, Skoog M. Ambulation in patients with myelomeningocele: a multivariate statistical analysis. *J Pediatr Orthop* 1988;8:569–75.
- Carreras E, Maroto A, Illescas T, et al. Prenatal ultrasound evaluation of segmental level of neurological lesion in fetuses with myelomeningocele: development of a new technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:162–7.
- Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960;20:37–46.
- Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. 4th edition. Belmont (CA): Luxbury; 1995. p. 426.
- Coelho Neto MA, Roncato P, Nastri CO, Martins WP. True Reproducibility of UltraSound Techniques (TRUST): systematic review of reliability studies in obstetrics and gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:14–20.
- De Vries JI, Fong BF. Changes in fetal motility as a result of congenital disorders: an overview. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:590–9.
- Kurjak A, Stanojević M, Predojević M, et al. Neurobehavior in fetal life. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:319–23.



## **11.2. Annex 2: Consentiment informat**





## CONSENTIMENT INFORMAT

**Títol de l'estudi: Nivell neurològic prenatal en fetus afectes de mielomeningocele sotmesos a cirurgia intraúter**

Investigador principal Dra Anna Maroto González  
 Servei d'Obstetrícia i ginecologia de l' Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

**Objetius:**

Li sol·licitem la seva participació en aquest projecte de recerca l'objectiu principal del qual és avaluar procediments que puguin ajudar al diagnòstic i establiment del pronòstic del mielomeningocele.

**Beneficis:**

És possible que de la seva participació en aquest estudi no n'obtingui un benefici directe. No obstant això, l'avaluació de nous sistemes per a diagnosticar i establir el pronòstic del mielomeningocele podria, en un futur, proporcionar informació individualitzada a altres gestants amb fetus afectes de la malformació.

**Procediments de l'estudi:**

Si decideix participar, se li realitzarà una avaluació ecogràfica, mitjançant ecografia abdominal, dels moviments de les extremitats inferiors del fetus durant un màxim de 45 minuts. Aquesta exploració ecogràfica serà gravada pel seu posterior anàlisi.

**Protecció de dades personals:**

D'acord amb la Llei 15/1999 de Protecció de Dades de Caràcter Personal, les dades personals que s'obtinguin seran les necessàries per cobrir les finalitats de l'estudi. En cap dels informes de l'estudi apareixerà el seu nom, i la seva identitat no serà revelada a cap persona excepte per complir amb les finalitats de l'estudi, i en el cas d'urgència mèdica o requeriment legal.

Qualsevol informació de caràcter personal que pugui ser identificable serà conservada per mètodes informàtics en condicions de seguretat per l'Hospital Vall d'Hebron, o per una institució designada per ella. L'accés a aquesta informació quedarà restringit al personal de l'Hospital, designat a l'efecte o un altre personal autoritzat que estarà obligat a mantenir la confidencialitat de la informació.

D'acord amb la llei vigent, té vostè dret a l'accés de les seves dades personals; així mateix, i si està justificat, té dret a la seva rectificació i cancel·lació. Si així ho desitja, ho haurà de sol·licitar al metge que l'atén en aquest estudi.

D'acord amb la legislació vigent, té dret a ser informat de les dades rellevants per a la seva salut que s'obtinguin en el curs de l'estudi. Aquesta informació se li comunicarà si ho desitja; en el cas que prefereixi no ser informat, la seva decisió es respectarà.

Si necessita més informació sobre aquest estudi pot contactar amb l'investigador responsable, la Dr./a. Anna Maroto de la Unitat de Medicina Fetal, Tel. 934.893.072.

Jo \_\_\_\_\_ (nom i cognoms), amb DNI

He llegit el full d'informació que se m'ha lliurat.  
He pogut fer preguntes sobre l'estudi.  
Entenc que la meva participació és voluntària.  
Entenc que puc retirar-me de l'estudi:

1. Quan vulgui
2. Sense haver de donar explicacions
3. Sense que això repercuteixi en les meves cures mèdiques

Dono lliurement la meva conformitat per participar en l'estudi.

Data i signatura del participant

Data i signatura de l'investigador

### **11.3. Annex 3: Aprovació del comitè d'ètica**





Vall d'Hebron  
Hospital

Pg. Vall d'Hebron, 119-129  
08035 Barcelona  
Tel. 93 489 38 91  
Fax 93 489 41 02

ID-RTF065

## INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Doña MIREIA NAVARRO SEBASTIÁN, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebrón, de Barcelona,

### CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron , en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 200 el pasado 29/06/2012 y evaluó el proyecto de investigación, con fecha 01/06/2012, titulado "*Estudio del nivel neurológico de lesión mediante ecografía en fetos afectados de mielomeningocele: aproximación al establecimiento del pronóstico motor*" que tiene como investigador principal a la Dra. M<sup>a</sup> Teresa Higuera Sanz del Servicio de Obstetricia de nuestro Centro.

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

#### Dictamen Favorable

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico  
Vicepresidente: Bagó Granell, Joan. Médico  
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química  
Vocales : Armadans Gil, Lluís. Médico  
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico  
Catalán Ramos, Arantxa. Farmacéutica de Atención Primaria  
Cucurull Folgera, Esther. Médico Farmacóloga  
Latorre Arteché, Francisco. Médico



Institut Català  
de la Salut

Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Universitat Autònoma de Barcelona



De Torres Ramírez, Inés M. Médico  
Ferreira González, Ignacio. Médico  
Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería  
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga  
Guardia Massó, Jaume. Médico  
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho  
Laporte Roselló, Joan Ramon. Médico Farmacólogo  
Miró Muixi, Isabel. Médico  
Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital  
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo  
Segarra Sarries, Joan. Abogado  
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería  
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Sra. Mireia Navarro

Secretaria del CEIC del Hospital Universitario de Vall d'Hebron

Barcelona, 11 de julio de 2012