

Prenatal diagnosis of neural tube defects Diagnóstico pré-natal de defeitos do tubo neural

Rodrigo Pereira-Mata*, Ana Franco**, Carlos Gago**, Amália Pacheco**
Centro Hospitalar Universitário do Algarve

Abstract

Neural Tube Defects (NTD) constitute a heterogeneous group of congenital malformations which includes: anencephaly, cephalocele and spina bifida. The 2D and 3D ultrasound techniques along with the magnetic resonance imaging have been used to identify and characterize the majority of clinical relevant lesions. Meningomyelocele – the most frequent NTD – has been increasingly managed through fetal surgery, with promising results.

This article pretends to review updated information about prenatal diagnosis and management of NTDs.

Keywords: Neural tube defects; Spinal dysraphism; Anencephaly; Ultrasonography; Meningomyelocele.

INTRODUÇÃO

Os defeitos do tubo neural (DTN) constituem um grupo de malformações congénitas do neuroeixo que podem afetar: a coluna vertebral (espinha bífida (EB) – 50%) ou o crânio (anencefalia – 38 a 40%; e encefalocele – 10 a 12%)^{1,2}. Têm origem no anormal encerramento do tubo neural, que tem lugar entre o 21-28.º dia do desenvolvimento embrionário¹.

A prevalência de DTN é muito variável mundialmente: uma revisão sistemática de 2016 estabeleceu uma prevalência global de 0,3-199,4/10.000 nascimentos². Na Europa a prevalência média é de 9/10.000 nascimentos, registando a Turquia e o Reino Unido o maior número de casos². Apesar de serem malformações raras, estima-se que cerca de 80% dos países apresentem uma prevalência considerada elevada: >6/10.000 nascimentos (a prevalência expectável perante aporte periconcepcional adequado de ácido fólico)^{2,3}. Esta suplementação tem permitido uma diminuição na incidência de DTN, estando recomendada com este fim, na dose de 400 mg/dia, pelo menos dois meses antes da concepção e durante o primeiro trimestre de gravidez^{4,5}. Esta dose deve ser de 5 mg/dia nos ca-

sos de história familiar de DTN, dado o risco de recorrência que, perante um filho anterior afetado (por exemplo), é 10 vezes superior ao risco da população geral^{6,7}.

São malformações com desfechos muito heterogêneos e de difícil previsão, variando entre lesões letais (anencefalia) até lesões potencialmente assintomáticas (alguns casos de espinha bífida fechada)⁸.

O presente artigo tem por objetivo realizar uma revisão da literatura mais recente acerca de métodos de rastreio e diagnóstico de DTN, bem como dos aspetos relacionados com a orientação da gravidez perante estes achados.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura. A pesquisa foi efetuada na base de dados da MEDLINE (Pubmed) utilizando os termos Mesh “neural tube defects”, “anencephaly”, “meningomyelocele” e “spinal dysraphism”. Foram selecionados artigos disponíveis em inglês, francês e português, publicados entre os anos 2000 e 2017. Com base na análise do título e *abstract*, selecionaram-se as publicações que abordavam os temas em diagnóstico pré natal. A análise das referências bibliográficas dos artigos selecionados resultou na inclusão de artigos, nomeadamente com data de publicação anterior ao intervalo de tempo estudado, atendendo à sua relevância.

*Interno de Ginecologia e Obstetrícia

**Assistente Graduado de Ginecologia e Obstetrícia

CAUSAS

Têm sido descritas algumas condições maternas relacionadas com risco aumentado de DTN, nomeadamente: diabetes mellitus, obesidade, hipertermia, deficiência de ácido fólico e uso de fármacos antiepiléticos (ácido valpróico e carbamazepina) e antagonistas dos folatos (metotrexato e aminopterin) ⁹⁻¹¹. Destas causas, a deficiência de folatos parece ter um papel nuclear na fisiopatologia do anormal encerramento do tubo neural, conforme traduz o demonstrado benefício da suplementação periconcepcional com ácido fólico. Neste campo sugere-se, como principal mecanismo, que a rápida divisão celular inerente ao desenvolvimento do tubo neural careça de uma elevada síntese de nucleotídeos (essenciais à replicação de DNA), a qual depende diretamente da disponibilidade de ácido fólico. Do mesmo modo, interferências em enzimas da via de metabolização dos folatos, como a ação inibitória da dihidrofolato reductase (DHFR) pelo metotrexato e da 5,10- metileno tetrahidrofolato reductase (MTHFR) pelo valproato, são processos que também ilustram o papel do ácido fólico neste contexto ^{10,12}.

Fatores hereditários constituem também causas preponderantes destes defeitos. Cerca de 70% dos DTN relacionados com fatores genéticos são anomalias esporádicas (não sindrômicas) e incluem-se por isso na denominada hereditariedade multifatorial ^{1,8}. Por outro lado, estes fetos apresentam também maior incidência de anomalias cromossômicas, destacando-se as trissomias 13 e 18 e a triploidia. A coexistência de DTN e outras anomalias estruturais eleva a probabilidade de presença de alterações cromossômicas de 2-10% para cerca de 25% ¹³⁻¹⁵. Estão descritos ainda múltiplos síndromes genéticos mendelianos associados a DTN, incluindo: síndrome Pallister-Hall, síndrome de Robert, síndrome de Jarcho-Levin ou síndrome HARD(E) (*Hydrocephalus, Agyria, Retinal Dysplasia, Encefalocelo*) ^{16,17}. Fenótipos específicos, sem causa estabelecida, têm relação com estes defeitos, caso da síndrome de bandas amnióticas (que inclui múltiplos encefalocelos) e da extrofia cloacal (que inclui mielocistocelos) ¹⁶. As alterações moleculares da via de metabolização dos folatos que surgem – quer pela ocorrência de polimorfismos genéticos (exemplo: mutações C677T e A1298C da MTHFR; variante R653Q da MTHFD, metileno tetrahidrofolato desidrogenase), quer pela presença de autoanticorpos para os recetores dos folatos – associam-se também a risco aumentado de DTN e evidenciam o papel do ácido fólico nesta patologia ^{10,16,18}.

Mais recentemente, discute-se a causalidade do uso de clomifeno e de técnicas de reprodução medicamente assistida na incidência de DTN, com os estudos a revelar resultados contraditórios ¹⁶.

DIAGNÓSTICO

Descrita pela primeira vez em 1972 por Brock e Sutcliffe, a elevação dos níveis de alfa-feto-proteína (AFP) no líquido amniótico (LA) foi associada à presença de fetos com anencefalia. No mesmo ano, um grupo japonês estabeleceu essa associação, com base em valores de AFP no soro materno e, dois anos mais tarde, a mesma evidência foi atribuída a casos de espinha bífida aberta. O recurso a ecografia no diagnóstico de DTN surge em simultâneo, contudo descrito à data apenas para casos de anencefalia. Só na década de 80, sinais como a diminuição de diâmetro biparietal (DBP) e alterações da conformação do polo cefálico e do cérebro permitiram a deteção ecográfica de casos de espinha bífida ¹⁹.

Caracterização e Diagnóstico Ecográfico

Com o progressivo desenvolvimento da ecografia 2D, esta tornou-se a ferramenta primária no rastreio e diagnóstico de DTN. A sua aplicação sistemática às 18-22 semanas substituiu o recurso ao doseamento (sérico ou no LA) de AFP como método de rastreio de DTN, no 2º trimestre ^{1,8,20-22}.

Desta forma, a existência de programas nacionais de rastreio ecográfico tem permitido o diagnóstico da maioria dos DTN no período pré-natal, estando reportadas taxas de diagnóstico de 88% com este método ^{8,18}. Norem *et al.* atribuíram à ecografia do 2º trimestre uma sensibilidade de 93, 100 e 94% na identificação de, respetivamente, espinha bífida, anencefalia e encefalocelo ²⁰. Boyd *et al.*, na análise de uma população europeia, estimaram que o diagnóstico ecográfico destes defeitos é feito a uma idade gestacional mediana de 17 semanas ¹⁸.

ANENCEFALIA

Define-se pela ausente formação da calote craniana e de grande parte do cérebro, e constitui o DTN mais uniformemente identificado com recurso a ecografia obstétrica, habitualmente às 11-13 semanas ^{23,24}. Ecograficamente, no 1.º trimestre, a anencefalia traduz-se em: ausência da hiperecogenicidade das estruturas ósseas da calote e exposição de tecido cerebral remanes-



FIGURA 1. 12 semanas 2 dias; aspeto ecográfico de anencefalia diagnosticada no 1º trimestre, com diminuição do CCC.

cente (de aparência lobulada) ou ausência do mesmo; perda do contorno normal do polo cefálico, com as órbitas a marcar o limite superior da face fetal (em corte coronal); e comprimento crânio caudal reduzido (Figura 1). No decorrer dos 2.º e 3.º trimestres, pelo compromisso da deglutição, pode desenvolver-se hidrânios^{8,25}.

Os termos acrania e exencefalia, usados frequentemente para descrever este tipo de lesão, correspondem a estádios iniciais do desenvolvimento de anencefalia²³. É uma lesão fatal que culmina na morte fetal no decorrer da gravidez ou no parto, estando descritos casos de morte neonatal (Figura 2)^{8,25,26}.

CEFALOCELO

São malformações caracterizadas pela protusão das meninges (meningocele craniano) e/ou do tecido cerebral (encefalocelo) através de um defeito ósseo no crânio. Estima-se que a maioria dos casos (60-75%) tenha localização occipital e, só raramente, frontal, parietal ou temporal²⁷. As séries existentes atribuem pior prognóstico aos encefalocelos de localização posterior²⁸. Ecograficamente, a visualização de uma descontinuidade no tecido ósseo craniano, associado a uma massa paracraniana, sugere fortemente o diagnóstico, que é possível, em até 80% dos casos, no 1º trimestre^{8,23,27}.

Em 20,5-60% dos fetos com cefalocelo coexistem outras anomalias²⁹. A nível cerebral, o compromisso na circulação do líquido cefalo-raquídeo (LCR), é responsável pela hidrocefalia, encontrada em até 60% dos casos²⁸. Está, também, descrita a associação com microcefalia, malformação Dandy-Walker, agenesia do corpo caloso e com algumas cardiopatias. Alguns quadros



FIGURA 2. Anencefalia com morte fetal e parto às 36 semanas e 6 dias.

integram síndromes, destacando-se o de Meckel-Gruber: encefalocelo occipital, holoprosencefalia, polidactilia, rins poliquísticos, microftalmia e fenda orofacial³⁰.

ESPINHA BÍFIDA (EB)

Representa um conjunto heterogéneo de malformações que podem atingir tecido ósseo, mesenquimatoso e neural³¹. Estas malformações dividem-se em dois grupos: EB aberta (defeito na pele, tecidos moles subjacentes e arcos vertebrais, com exposição do tecido neural/meninges) e EB fechada (defeitos recobertos por pele)²³. No Quadro I, sistematizam-se as diferentes lesões de EB e, de seguida, serão descritos os defeitos mais frequentes.

QUADRO I. CLASSIFICAÇÃO DOS PRINCIPAIS TIPOS DE DISRAFISMOS ESPINHAIS

Espinha Bífida Aberta

- Mielomeningocelo
- Mielocelo

Espinha Bífida Fechada

ASSOCIADA A MASSAS

- Lipomielomeningocelo/lipomielocelo
- Mielocistocelo
- Meningocelo

NÃO ASSOCIADO A MASSAS

- Medula Acorrada
- Diastomielia
- Filamento terminal espessado
- Lipoma intramedular
- Quistos dermóides/epidermóides



FIGURA 3. 20 semanas 4 dias; conformação da calote craniana “em limão”, num caso de mielomeningocele



FIGURA 4. 21 semanas 0 dias; sinal ecográfico de EB aberta com: diminuição da fossa posterior, obliteração da cisterna magna e cerebelo expressando “banana sign”

ESPINHA BÍFIDA ABERTA

A grande maioria dos disrafismos espinhais diagnosticados no período pré-natal é do tipo EB aberta. Ghi, *et al.* reportaram, numa população de 66 casos de EB, uma prevalência de 93% de defeitos abertos³².

Este diagnóstico é facilitado pela presença de *sinais intracranianos* associados, que se desenvolvem na sequência da fuga de LCR através do defeito, com consequente diminuição da pressão hidrostática intracraniana e repuxamento de algumas estruturas^{23,33}. O “*lemon sign*” (Figura 3), descrito em 1986 por Nicolaidis *et al.*, define uma conformação da calote craniana – num plano transversal – marcada pela concavidade dos ossos frontais. Presente em 50-90% dos casos até às 24 semanas, tende a desaparecer com a progressão da ossificação. É um sinal pouco específico, possível de ser encontrado em 1% dos fetos normais^{8,32,34–36}. A *malformação de Arnold-Chiari II* (Figura 4) integra as alterações mais sensíveis e específicas dos defeitos abertos, designadamente: cerebelo de tamanho reduzido e em forma de crescente (“*banana sign*”), e diminuição/ausência da cisterna magna. A série mais recente descreve (neste contexto) uma prevalência desta alteração de 93-96%, o que tem permitido atribuir à ausência destes achados, um elevado valor preditivo negativo para EB aberta^{32,33,37}. O desenvolvimento de *ventriculomegália* – definida como um diâmetro dos ventrículos laterais >10 mm (num plano axial, ao nível do tálamo) – ocorre em 70-90% dos fetos^{33–37}. Relativamente à morfologia ventricular, Callen e Filly descreveram ainda a existência, em 70% dos casos, de uma conformação pontiaguda da extremidade occipital dos ventrículos laterais, sobretudo em fetos com menos de 24 semanas. Este aspeto

surge como uma alteração independente do desenvolvimento de ventriculomegália (Figura 5)³⁸. Paralelamente a estes sinais, podem encontrar-se *anomalias supratentóricas*³³. Ecograficamente, é possível identificar sinais de *displasia cortical* e *heterotopia da substância cinzenta*, tendo sido descritos: sobredesenvolvimento da sulcação cortical, atraso no aparecimento dos sulcos limitantes, córtex fino, abaulamento nodular dos ventrículos laterais, fendas corticais e nódulos parenquimatosos^{33,39}.

Para além dos sinais intracranianos, o diagnóstico de EB aberta é apoiado pela constatação de *sinais vertebrais* associados, nomeadamente: siringomielia, escoliose e cifose. A *siringomielia*, definida como um espaço preenchido por líquido no interior do canal vertebral, é identificada mais facilmente em corte coronal, encontrando-se em 21-67% dos casos. A identificação de *cifose* (Figura 6) (corte coronal) e *escoliose* (Figura 7) (corte sagital) tem importância no *follow-up* e na planificação cirúrgica, em casos de mielomeningocele (MMC)³³.

Apesar da ecografia morfológica permitir o diagnóstico da maioria dos defeitos abertos, a ecografia das 11-13 semanas, não estando formalmente indicada como método de rastreio e diagnóstico de EB, tem sido objeto das publicações mais recentes^{1,23,32,33}. Em 2013, Khalil *et al.* determinaram uma relação significativa entre um DBP inferior ao percentil 5 no primeiro trimestre e o desenvolvimento de EB aberta⁴⁰. Em 2015, Simon *et al.* sugeriram melhor capacidade diagnóstica com a utilização do *ratio* diâmetros biparietal/transverso abdominal ≤ 1 .⁴¹ Outros dados avançados como possíveis marcadores no 1º trimestre incluem: a dimi-

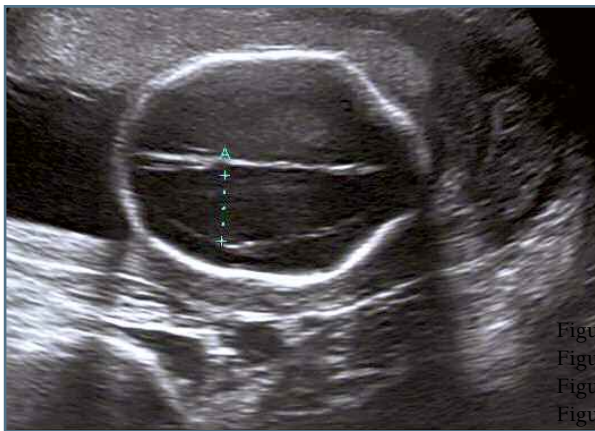


FIGURA 5. 20 semanas 4 dias; plano axial em feto com três sinais intracranianos associados a MMC: ventriculomegalia, ventrículo cerebral “pontigado” (a tracejado) e “lemon sign”



FIGURA 7. 21 semanas 0 dias; escoliose, com convexidade esquerda, em feto com MMC



FIGURA 6. 20 semanas 4 dias; cifose lombar com angulação acentuada, associada a MMC



FIGURA 8. 21 semanas 2 dias; a. saco de MMC em corte sagital; b. saco de MMC em corte coronal contendo porção tecido espinhal

nuição do ângulo frontomaxilar da face, a ausência de translucência intracraniana, a diminuição do LCR intracraniano e a diminuição da fossa posterior (incluindo obliteração da cisterna magna)⁴²⁻⁴⁷.

Mielomeningocele. É o DTN mais comum, representando 98,8% dos casos de EB aberta numa série de 349 casos⁴⁸. Ecograficamente, apresenta-se como uma lesão complexa, que pode incluir tecido espinhal, raízes nervosas, meninges e LCR (Figura 8)³³. Estas estruturas reúnem-se numa formação sacular confinada por meninges, que se destaca através de um defeito ósseo (bifurcação do arco vertebral posterior) e dos tecidos moles subjacentes. A maioria localiza-se a nível sacral ou lombo-sacral^{31,48}.

Mielocelo. Trata-se de um defeito mais raro, semelhante ao MMC, mas no qual não existe expansão das



FIGURA 9. 20 semanas 4 dias; corte axial de lesão vertebral com afastamento dos arcos vertebrais posteriores (setas brancas), sem protusão meníngea (seta laranja), compatível com mielocelo/mielosquisis

meninges^{31,48}. Por não se constituir um saco mensurável, adquire a conformação de uma lesão aplanada, justificando-se a designação alternativa de *mielosquisis* (Figura 9)³³.

ESPINHA BÍFIDA FECHADA

As lesões de EB fechada representam uma minoria de casos em diagnóstico pré-natal, o que se deve, em grande parte, ao facto das lesões vertebrais serem habitualmente pouco exuberantes e à ausência de sinais intracranianos. A constante presença destes sinais nos casos de EB aberta e a sua ausência nos de EB fechada levou Ghi *et al.* a afirmar que a anatomia craniana é a principal forma de distinguir os dois tipos de EB³². O diagnóstico pós-natal de EB fechada associa-se a um conjunto de marcadores cutâneos (como lipomas, 'sinus' dérmicos, hemangiomas e hipertricrose), o que tem levado alguns autores a advogarem o abandono do termo "EB oculta"^{48,49}.

Lipomielomeningocelo/lipomielocelo. Designa uma massa subcutânea de tecido adiposo, habitualmente localizada a nível lombosagrado, que atravessa o defeito ósseo, fixando-se na medula^{50,51}. A elevada resolução atualmente proporcionada pela ecografia permite identificar lipomas como discretas massas ecogénicas³³.

Mielocistocelo. Corresponde a uma dilatação quística do canal central da medula, com herniação através de uma lesão óssea de EB^{31,33,48}. São lesões muito raras, sendo mais frequente a localização terminal (sacroccígeos), aos quais se associam defeitos, tais como:

QUADRO II. NÍVEL DO CONE MEDULAR SEGUNDO A IDADE GESTACIONAL

13-18 semanas	Superior a L4
19-36 semanas	Superior a L3-L2
>36 semanas	Superior a L2

onfalocele, extrofia da bexiga, malrotação intestinal e intestino curto, polidactilias e sindactilias, bem como outros defeitos de EB fechada⁵².

Meningocelo. Descreve uma protusão das meninges através do defeito ósseo, formando um saco, constituído por duramáter e aracnoide, que contém LCR. Localiza-se a nível lombar e sacral e, raramente, torácico e cervical^{31,48}.

Medula ancorada. Define-se pela presença do cone medular abaixo do nível de L4, após as 18 semanas (Quadro II). Apesar de constituir, por si só, um tipo de defeito fechado, é uma lesão que está presente em até 100% dos casos de EB aberta e fechada³³.

Diastomielia. Trata-se de uma divisão da espinal medula, na qual se constituem duas hemi-medulas, com revestimento dural, independente ou partilhado. Pode existir um septo sagital ósseo/cartilaginoso e, nestes casos, é mais frequente a presença de hidromielia e anomalias vertebrais^{31,33,48}.

Ecografia 3D

O uso da tecnologia 3D em ecografia obstétrica tem reconhecida aplicabilidade na avaliação do sistema nervoso central fetal (SNC). Nesta matéria, a ecografia 3D oferece reconhecidas vantagens, de onde se destacam: permitir examinar as estruturas em planos diferentes dos de aquisição facilitando a avaliação de estruturas de outra forma dificultada pela posição fetal; obter planos com maior rapidez e, posteriormente, rever e manipular os dados volumétricos, sem condicionamento da dinâmica fetal; poder realçar diferentes características da mesma estrutura (tecido ósseo, saco da lesão ou superfície cutânea); facilitar a orientação e melhor identificação das estruturas através da observação de vários planos em simultâneo; otimizar a partilha de informação clínica^{8,53}.

No que respeita aos DTN, a ecografia 3D apresenta particulares vantagens no diagnóstico e orientação das lesões de EB (Figura 10)^{54,55}. A capacidade de visualização de toda a estrutura óssea na mesma imagem, originada através de uma única aquisição – num plano sa-



FIGURA 10. 21 semanas 2 dias; lesão de EB em 3D – efeito volumétrico, colocando em evidência defeito ósseo com afastamento dos pedículos vertebrais, em feto com MMC

gital da linha média da coluna, obtida pela região dorsal fetal – confere a este método especial utilidade⁵³.

Para os casos de EB do tipo aberto, Buyukkurt *et al.* confirmaram a maior sensibilidade desta técnica (face à ecografia 2D) para a determinação do nível vertebral da lesão⁵⁶. Para além disso, a capacidade de obtenção de imagens 3D das estruturas superficiais fetais (“*surface mode*”), permite detetar defeitos mais rasos de EB aberta, por vezes negligenciados ao exame 2D⁵⁷. Esta reconstrução tridimensional superficial oferece uma boa visualização de defeitos cutâneos associados a EB aberta e põe em evidência possíveis mielomeningoceles, sem que, neste aspeto tenha superioridade diagnóstica face ao 2D⁵³.

Para situações conhecidas de EB fechada, Lei *et al.*, demonstraram especial acuidade da ecografia 3D na correta determinação do nível vertebral onde termina o cone medular⁵⁸.

No primeiro trimestre, a ferramenta 3D é também apontada como vantajosa no sentido que permite a fácil obtenção dos planos pretendidos (após a aquisição de uma imagem não necessariamente na posição fetal indicada) e, dado não existir ossificação craniana, sem limitação da janela acústica⁵³. Sob orientação de Nikolaidis, um grupo identificou, com recurso a esta ferramenta, o “*single line sign*” – correspondente ao desaparecimento parcial ou completo da imagem da cisterna magna e deslocamento do 4º ventrículo, visível no primeiro trimestre, em fetos com EB aberta⁴⁵.

Ressonância Magnética fetal

O recente desenvolvimento de técnicas de ressonância magnética (RM) que otimizam artefactos resultantes da movimentação fetal tem permitido alargar as suas indicações. A RM fetal tem no estudo do sistema nervoso central uma das suas principais aplicações, e é realizada habitualmente entre as 23-32 semanas^{1,59-61}. Na abordagem dos DTN, tem sido usada para melhor caracterização das lesões, adquirindo especial relevância na avaliação pré-cirúrgica de casos de MMC candidatos a reparação *in utero*⁵⁹. Esta técnica apresenta ainda a vantagem de não ser condicionada pela obesidade materna, pela posição fetal ou pela existência de oligoâmnios⁶².

Neurosonografia fetal

Apesar das referidas vantagens da RM, tem-se debatido o seu valor acrescido face às técnicas de ecografia (ecografia 2D, 3D e neurosonografia), no estudo do SNC. A neurosonografia fetal, definida como a avaliação ecográfica detalhada do SNC, requerendo operador especializado e com base numa avaliação multipolar (que excede os 3 planos básicos do polo cefálico) conforme protocolado pela *International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, adquire especial importância no estudo de fetos com disrafismo espinal, ao incluir os planos sagital, axial e coronal da coluna vertebral⁶³. Enquanto que os principais sinais cranianos de EB aberta já descritos podem ser avaliados com recurso aos planos básicos – transventricular, transtalâmico e transcerebelar – o estudo detalhado das lesões vertebrais (com a identificação da lesão protuberante, da interrupção da continuidade cutânea, da ausência de arcos vertebrais posteriores, e da localização e dimensão da lesão) pode ser obtido por esta técnica⁶⁴. Na verdade, numa análise retrospectiva de 773 fetos com malformações do SNC, Paladini *et al.* demonstraram que a RM tem utilidade limitada quando existe possibilidade de realização de neurosonografia fetal, tendo sido dispensada na grande maioria dos casos de fetos com DTN⁶⁵.

Amniocentese

A pesquisa de AFP e acetilcolinesterase no LA como método diagnóstico de DTN aberto tem, atualmente, interesse histórico, não estando indicada a amniocentese com esta finalidade^{1,8}.

No entanto, esta técnica adquire relevância na obtenção de um cariótipo de fetos com diagnóstico de DTN potencialmente não letais (cefalocelo e EB). Ape-

sar de a sua recomendação ser mais consensual nas situações em que os DTN coexistem com outras anomalias estruturais, a maioria dos autores sugere a realização de cariótipo e/ou *microarray* em todos os casos^{1,8,66}.

ORIENTAÇÃO

A conduta perante um DTN depende, desde logo, da intenção parental de terminar ou não a gravidez, decisão que depende largamente do tipo de lesão em causa^{8,67}.

Tendo em conta, por um lado, o mau prognóstico da anencefalia e cefalocelo e, por outro, o bom prognóstico associado à EB fechada, as principais questões relacionadas com o aconselhamento prendem-se com os casos de EB aberta (dos quais o MMC é o mais frequente e mais estudado). Nestes casos, o principal fator prognóstico conhecido é o nível vertebral da lesão, que corresponde à vertebra com afastamento dos centros de ossificação posteriores localizada mais superiormente. Este dado é possível de objetivar com recurso a ecografia^{8,68}. De um modo geral, nas lesões lombares baixas e sagradas, a capacidade de marcha está conservada em quase todos os casos; contrariamente, nas lesões de localização mais superior (acima de L2), esta capacidade é improvável⁶⁹.

Assim, ainda que perante o diagnóstico pré-natal de EB aberta, e face à descrição de muitos casos com desenvolvimento psicomotor considerável até à vida adulta, o aconselhamento deve ser feito de uma forma não direcionada, com base em dados objetivos acerca dos desfechos a longo prazo descritos para os diferentes níveis de lesão^{67,70}.

Reparação cirúrgica

Atualmente, com o advento da cirurgia fetal, a reparação de lesões de MMC vai para além da mandatária intervenção pós-natal precoce^{71,72}. A cirurgia fetal adquiriu maior expressão após a publicação em 2011, do 'MOMS Trial', o primeiro ensaio randomizado nesta área, o qual evidenciou vantagens da cirurgia fetal aberta vs. cirurgia pós-natal, designadamente no que respeita à redução da mortalidade e necessidade de *shunt* ventrículo-peritoneal, e aos melhores resultados de desenvolvimento mental e motor. Contudo, no grupo submetido a intervenção *in utero*, registaram-se maiores complicações maternas/neonatais, destacando-se: parto pré-termo, descolamento prematuro de placen-

ta normalmente inserida, deiscência de histerotomia e necessidade de transfusão materna⁷³.

Ultimamente, a cirurgia fetal por fetoscopia tem apresentado resultados promissores, com o desenvolvimento de técnicas progressivamente menos invasivas e o recurso a tecidos biológicos, mostrando-se capaz de poder otimizar os resultados da cirurgia fetal aberta, sobretudo no que respeita à morbidade materna descrita^{70,72,74}. O importante grupo americano de Michael Belfort, tem desenvolvido uma técnica com aparentes vantagens face ao apresentado pelos grupos brasileiro e europeus. A publicação mais recente apresenta vantagens da fetoscopia com uso de duas portas, com útero exteriorizado e preenchido com CO₂ e com encerramento do defeito em camada única, sem uso de *patches* ou colas. Para além das vantagens fetais/neonatais, a possibilidade de parto vaginal que a técnica oferece, surge como um benefício *major*, a adicionar aos desfechos maternos^{75,76}.

Via do Parto

Não existe, atualmente, evidência que objetive a vantagem da cesariana em relação ao parto vaginal nos fetos com MMC^{1,8,69}. Apesar ter sido inicialmente avançado que o parto vaginal condicionaria lesão neurológica acrescida, estudos posteriores não confirmaram diferenças significativas nos resultados. Apesar de a cesariana ser a via do parto mais comum (por questões práticas relacionadas com a necessidade de programação da reparação neonatal precoce das lesões), esta não estará indicada por rotina na ausência de hidrocefalia, apresentação pélvica (mais frequente nestes fetos) ou outras indicações obstétricas⁶⁹.

CONCLUSÃO

Apesar do desenvolvimento das técnicas de diagnóstico pré-natal e da descoberta dos efeitos preventivos da suplementação com ácido fólico, os DTN representam ainda um grupo de malformações consideradas frequentes, apresentando uma prevalência global superior a 6/10.000 nascimentos. A ecografia 2D é o método de rastreio e diagnóstico de eleição, não obstante a aplicabilidade da ecografia 3D, da RM e, sobretudo, da neurosonografia, como métodos adjuntos na melhor caracterização de algumas lesões. A EB é o tipo de lesão mais frequente; deste grupo, apesar dos defeitos fechados serem de mais difícil diagnóstico, são os defeitos abertos que conferem maior desafio, aten-

dendo-se à repercussão clínica que podem apresentar. A otimização das técnicas de reparação *in utero* por fetoscopia, bem como o aconselhamento genético individualizado oferecido pela identificação dos genes implicados, constituirão o alvo do fundamental desenvolvimento científico neste campo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Douglas Wilson R. Prenatal screening, diagnosis, and pregnancy management of fetal neural tube defects. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2014;36:927-939.
- Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J. Describing the prevalence of neural tube defects worldwide: a systematic literature review. *PLoS One*. 2016:1-31.
- Arth A, Kancherla V, Pach H, Zimmerman S, Johnson Q. A 2015 global update on folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. *Wiley Period*. 2016:520-529.
- Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco. *Direção Geral da Saúde*. 2015.
- Yang W, Carmichael SL, Shaw GM. Folic acid fortification and prevalences of neural tube defects, orofacial clefts, and gastroschisis in California, 1989 to 2010. *Wiley Period*. 2016:1-10.
- Chen C-P. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008;47(3):376.
- Prevention of neural tube defects: integrated management of pregnancy and childbirth (IMPAC). *Standards for maternal and neonatal Geneva: Department of Making Pregnancy Safer. World Heal Organ*. 2006. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/neural_tube_defects.pdf.
- Cameron M, Moran P. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn*. 2009;29:402-411.
- Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;6:611-619.
- Rengasamy P. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2006;46:55-67.
- Shaer CM, Chescheir N, Schulkin J. Myelomeningocele: a review of the prognosis for affected individuals. *Obstet Gynecol Surv*. 2007;62(7):471-479.
- Imbard A, Benoist J, Blom HJ. Neural tube defects, folic acid and methylation. *Int J Environ Res Public Heal*. 2013;10:4352-4389.
- Kanit H, Özkan AA, Öner SR, Ispahi C, Endrikat JS, Ertan K. Chromosomal abnormalities in fetuses with ultrasonographically detected neural tube defects. *Clin Dysmorphol*. 2011;20(4):190-193.
- Hume RF, Drugan A, Reichler A, Lampinen J, Martin LS, Johnson MP, Evans MI. Aneuploidy among prenatally detected neural tube defects. *Am J Med Genet*. 1996;61(2):171-173.
- Kennedy D, Chitayat D, Winsor EJT, Silver M, Toi A. Prenatally diagnosed neural tube defects: Ultrasound, chromosome, and autopsy or postnatal findings in 212 cases. *Am J Med Genet*. 1998;77(4):317-321.
- Chen C-P. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects IV. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008;47(3):376.
- Alatas I, Canaz H, Akkoyun N, Er A, Demirhan O, Kizilay D, Emel E. Neural tube defects in Jarcho-Levin syndrome: study of twenty-eight cases. *Pediatr Neurosurg*. 2015;50(2):57-62.
- Boyd PA, DeVigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H, Haeusler M, Gillerot Y, Barisic I, Christiansen M, Ritvanen A, Queisser-Luft A, McDonnell B, Calzolari E, Gatt M, De Walle H, Irgens L, Latos-Bielenska A, Feijoo M, Portillo I, Ollars B, Addor MC, Tucker D. 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 An Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115(6):689-696.
- Wald N. Prenatal screening for open neural tube defects and Down syndrome: three decades of progress. *Prenat Diagn*. 2010;30:619-621.
- Norem CT, Schoen EJ, Walton DL, Krieger RC, O'Keefe J, To TT, Ray GT. Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening. *Obstet Gynecol*. 2005;106(4):747-752.
- 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;195(6):1623-1628.
- Kooper A, Buijij D, van Ravenwaaij-Arts C, Faas B, Thomas C, Smits A. Fetal anomaly scan potentially will replace routine AFAFP assays for the detection of neural tube defects. *Prenat Diagn*. 2007;27:29-33.
- Norton M, Scoutt L, Feldstein V. Neural Tube Defects. In: *Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. 6th edition. (Elsevier, ed.); 2016.
- Cook RJ, Erdman JN, Hevia M, Dickens BM. Prenatal management of anencephaly. *Int J Gynecol Obstet*. 2008;102(3):304-308.
- Obeidi N, Russel N, Higgins J, O'Donoghue K. The natural history of anencephaly. *Prenat Diagn*. 2010;30:357-360.
- Salih MA, Murshid WR, Seidahmed MZ. Epidemiology, prenatal management, and prevention of neural tube defects. *Saudi Med J*. 2014;35(5):S15-S28.
- Kasprian GJ, Paldino MJ, Mehollin-Ray AR, Shetty A, Williams JL, Lee W, Cassady CI. Prenatal imaging of occipital encephaloceles. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(3):241-248.
- Bui CJ, Tubbs RS, Shannon CN, Acakpo-Satchivi L, Wellons JC 3rd, Blount JP, Oakes WJ. Institutional experience with cranial vault encephaloceles. *J Neurosurg*. 2007;107(Pediatrics):22-25.
- Rowland CA, Correa A, Cragan JD, Alverson CJ. Are encephaloceles neural tube defects? *Pediatrics*. 2006;118(3):916-923.
- Cohen MM, Lemire RJ. Syndromes with cephalocele. *Teratology*. 1982;25(2):161-172.
- Salih MA, Murshid WR, Seidahmed MZ. Classification, clinical features, and genetics of neural tube defects. *Saudi Med J*. 2014;35(5):S5-S14.
- Ghi T, Pilu G, Falco P, Segata M, Carletti A, Cocchi G, Santini D, Bonasoni P, Tani G, Rizzo N. Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28(11):899-903.
- Coleman BG, Langer JE, Horii SC. The diagnostic features of Spina bifida: The role of ultrasound. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(3):179-196.

34. Nyberg D, Mack L, Hirsch J, Mahony B. Abnormalities of fetal cranial contour in sonographic detection of spina bifida: evaluation of the "lemon sign." *Radiology*. 1988;167:387-392.
35. Campbell J, Gilbert W, Nicolaides KH, Campbell S. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs in a high-risk population. *Obstet Gynecol*. 1987;70:247-250.
36. Nicolaides KH, Gabbe SG, Campbell S, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet*. 1986;328(8498):72-74.
37. 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):330-334.
38. Callen AL, Filly RA. Supratentorial Abnormalities in the Chiari II Malformation. I. *J Ultrasound Med*. 2008;27:33-38.
39. Malinger G, Kidron D, Schreiber L, Ben-Sira L, Hoffmann C, Lev D, Lerman-Sagie T. Prenatal diagnosis of malformations of cortical development by dedicated neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(2):178-191.
40. Khalil A, Coates A, Papageorgiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Biparietal diameter at 11-13 weeks' gestation in fetuses with open spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(4):409-415.
41. Simon EG, Arthuis CJ, Haddad G, Bertrand P, Perrotin F. Biparietal/transverse abdominal diameter ratio=1: Potential marker for open spina bifida at 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(3):267-272.
42. Karl K, Heling KS, Chaoui R. Fluid area measurements in the posterior fossa at 11-13 weeks in normal fetuses and fetuses with open spina bifida. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(4):289-293.
43. Kappou D, Papastefanou I, Pilalis A, Kavalakis I, Kassanos D, Souka AP. Towards detecting open spina bifida in the first trimester: The examination of the posterior brain. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(4):294-300.
44. Loureiro T, Ushakov F, Montenegro N, Gielchinsky Y, Nicolaides KH. Cerebral ventricular system in fetuses with open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39(6):620-624.
45. Scheier M, Lachmann R, Petros M, Nicolaides K. Three-dimensional sonography of the posterior fossa in fetuses with open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38:625-629.
46. Lachmann R, Picciarelli G, Moratella J, Greene N, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in fetuses with spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36:268-271.
47. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling K, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34:249-252.
48. 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;42(7):471-491.
49. Hertzler D, DePowel J, Steveson C, Mangano F. Tethered cord syndrome: a review of the literature from embryology to adult presentation. *Neurosurg Focus*. 2010;29:1:E1.
50. Sarris CE, Tomei KL, Carmel PW, Gandhi CD. Lipomyelomeningocele: pathology, treatment, and outcomes. *Neurosurg Focus*. 2012;33(4):E3.
51. Sohaey R, Oh KY, Kennedy AM, Ameli DJR, Selden NR. Prenatal Diagnosis of Tethered Spinal Cord. *Ultrasound Q*. 2009;25(2):83-87.
52. Meyer SH, Morris GF, Pretorius DH, James HE. Terminal myelocystocele: important differential diagnosis in the prenatal assessment of spina bifida. *J Ultrasound Med*. 1998;17(3):193-197.
53. Pilu G, Ghi T, Carletti A, Segata M, Perolo A, Rizzo N. How do we do it? Three-dimensional ultrasound examination of the fetal central nervous system. 2007;(5):233-245.
54. Benacerraf B, Benson C, Abuhamad A. Three- and 4-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology: proceedings of the American Institute of Ultrasound in Medicine Consensus Conference. *J Ultrasound Med*. 2005;24(12):1587-1597.
55. LF G, Lee W, Espinoza J, Romero R. Three- and 4-dimensional ultrasound in obstetric practice: does it help? *J Ultrasound Med*. 2005;24(12):1599-1624.
56. Buyukkurt S, Binokay F, Seydaoglu G, Kucukgoz Gulec U, Ozgunen FT, Evruke C, Demir C. Prenatal determination of the upper lesion level of spina bifida with three-dimensional ultrasound. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(1):36-40.
57. Merz E. Sonography, Spina Bifida Aperta - Detection of a Shallow Defect of the Spine by 3D. *Ultraschall Med*. 2007;28(3):246-247.
58. Lei T, Xie HN, Zheng J, Feng JL, Du L, Wang N. Prenatal evaluation of the conus medullaris position in normal fetuses and fetuses with spina bifida occulta using three-dimensional ultrasonography. *Prenat Diagn*. 2014;34(6):564-569.
59. Eglhoff A, Bulas D. Magnetic resonance imaging evaluation of fetal neural tube defects. *Semin Ultrasound CT MR*. 2015;36(6):487-500.
60. Zugazaga Cortazar A, Martin Martinez C, Duran Feliubadalo C, Bella Cueto MR, Serra L. Magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of neural tube defects. *Insights Imaging*. 2013;4(2):225-237.
61. Williams F, Griffiths PD. Spinal neural tube defects on in utero MRI. *Clin Radiol*. 2013;68(12):715-722.
62. Mirsky DM, Schwartz ES, Zarnow DM. Diagnostic features of myelomeningocele: The role of ultrafast fetal MRI. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(3):219-225.
63. Paladini D. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the "basic examination" and the "fetal neurosonogram." *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007:109-116.
64. Karl K, Kainer F, Heling K, Chaoui R. Neurosonography : Extended Examination of the CNS in the Fetus. *Ultraschall Med*. 2011;32:342-361.
65. Paladini D, Quarantelli M. Accuracy of neurosonography and MRI in clinical management of fetuses referred with central nervous system ... Accuracy of neurosonography and MRI in clinical management of fetuses referred with central nervous system abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44:188-196.
66. Ekin A, Gezer C, Taner CE, Ozeren M, Ozer O, Koç A, Gezer NS. Chromosomal and structural anomalies in fetuses with open neural tube defects. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2014;34(2):156-159.
67. Anglim B, Mandiwanza T, Miletin J, Turner M, Kennelly MM. The natural history of neural tube defects in the setting of an Irish

tertiary referral foetal medicine unit. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2016;36(1):19-23.

68. Carreras E, Maroto A, Illescas T, Meléndez M, Arévalo S, Peiró JL, García-Fontecha CG, Belfort M, Cuxart A. Prenatal ultrasound evaluation of segmental level of neurological lesion in fetuses with myelomeningocele: Development of a new technique. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(2):162-167.

69. Thompson D. Postnatal management and outcome for neural tube defects including spina bifida and encephalocoeles. *Prenat Diagn*. 2009;29:412-419.

70. Trudell AS, Odibo AO. Diagnosis of spina bifida on ultrasound: Always termination? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(3):367-377.

71. Meuli M, Moehrlen U. Fetal surgery for myelomeningocele is effective: A critical look at the whys. *Pediatr Surg Int*. 2014;30(7):689-697.

72. Danzer E, Johnson MP. Fetal surgery for neural tube defects. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19(1):2-8.

73. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, Burrows PK,

Johnson MP. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med*. 2011;364:993-1004.

74. Bevilacqua NS, Pedreira DAL. Fetoscopy for meningomyelocele repair: past, present and future. *Einstein*. 2015;13(2).

75. Two-port R, Dioxide C, Belfort MA, Whitehead WE, Shams-hirsaz AA, Bateni ZH, Olutoye OO, Olutoye OA, Mann DG, Espinoza J, Williams E, Lee TC, Keswani SG, Ayres N, Cassidy CI, Me-hollin-ray AR, Cortes MS, Carreras E, Peiro JL, Ruano R, Cass DL. fetoscopic open neural tube defect repair. 2017;129(4):734-743.

76. Belfort MA, Whitehead WE, Shams-hirsaz AA, Ruano R, Cass DL. Fetoscopic repair of meningomyelocele. 2015;126(4):881-884.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Rodrigo Pereira-Mata

E-Mail: rpereiramata@gmail.com

RECEBIDO EM: 25/06/2017

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 24/07/2017