

CONSIDERAȚII ANATOMO-EMBRIOLOGICE PE MARGINEA UNUI CAZ DE SPINA BIFIDA

CARMEN CRIVII, IULIAN OPINCARIU, DANA BLIDARU

Disciplina de Anatomie-Embriologie, UMF Iuliu-Hațieganu, Cluj Napoca

Rezumat

Deficiențele neurologice asociate spinei bifide și anomaliei Arnold-Chiari sunt consecința directă a malformației primare care este lipsa de închidere normală, defectul de tub neural. La om, precursorul sistemului nervos central este tubul neural ce se formează prin fuziunea plicilor neurale în timpul celei de-a patra săptămâni de gestație. Modelul clasic de închidere este modelul continuu și începe într-un punct din regiunea cervicală. La embrionul uman, modelul nou de închidere a tubului neural, determinat pe baza studiilor clinice, propune modelul de închidere multi-punct, cu cinci puncte de plecare. Defectele de închidere la nivelul diferitelor puncte determină apariția diferitelor tipuri de malformații, cu diferite tipuri de manifestări clinice.

Cuvinte cheie: spina bifida, anomalie Arnold-Chiari, dezvoltarea tubului neural.

Anatomo-embriological considerations on a case of spina bifida

Abstract

The neurological deficits associated with spina bifida and Arnold-Chiari anomaly are the direct consequences of the primary malformation, the failure of neural tube closure (defects of neural tube). In human, the precursor of the central nervous system is the neural tube, which is formed by the fusion of the neural folds during the fourth week of the gestation. The classical model of closure is the continuous model which starts in one site from the cervical region. The new model of closure of neural tube in human embryos, after clinical cases studies, proposed the existence of a multi-sites closure, with five closures sites. Defects of closure in different sites determine different types of malformations, with different clinical symptoms.

Keywords: spina bifida, Arnold-Chiari anomaly, neural tube development.

INTRODUCERE

În ciuda progreselor efectuate în ultimii ani, defectele de tub neural se întâlnesc frecvent, fiind întrecute doar

de defectele cardiace. Din datele statistice înregistrate la Ministerul Sănătății (preluate de la Asociația Română Spina Bifida și Hidrocefalie), aproximativ 3%

dintre copiii nou-născuți prezintă riscul de a fi bolnavi de spina bifida și/sau hidrocefalie. Se consideră că azi, în România, există aproximativ 800 de persoane cu diagnostic de spina bifida. Depistarea precoce a valorilor alfa-feto-proteinei în săptămânile 15-18 de sarcină, amniocenteza, triplu-testul cu HCG (human chorionic gonadotrophin) și estriol, evaluarea ecocardiografică fac parte din rutina obstetricală. Odată diagnosticate, se pot lua măsuri în consecință care merg până la întreruperea sarcinii (cazurile de anencefalie). Etiologic, defectele de tub neural pot avea la bază factori teratogeni incluzând alcoolismul matern, tratamentul cu carbamezepin în timpul

sarcinii, deficitul de acid folic, etc. De asemenea, există numeroase gene care sunt potențial implicate în configurarea multifactorială a defectelor de tub neural (TN).

DERSCRIERE CAZ

Persoană de sex feminin, în vârstă de 33 de ani, cu diagnostic de pielonefrită, sindrom de joncțiune vertebro-occipitală, se prezintă pentru investigații în vederea precizării diagnosticului.

Pentru evaluarea anomaliilor structurale s-au efectuat investigații RMN. La nivelul coloanei sacrate, pe secțiunile axiale (fig.1),



Fig. 1 – RMN - Secțiune axială la nivelul coloanei sacrate
A – secțiune la nivelul S1; B – secțiune la nivelul S3.

se constată un defect de închidere a feței posterioare a sacrului. Defectul începe de la nivelul arcului posterior al vertebrei S1, și se lărgeste pe măsură ce coboară la nivelul hiatului sacrat. Diagnosticul – spina bifida

ocultă. Imaginile de reconstrucție 3D evidențiază și mai clar defectul de închidere a TN la nivel sacrat (fig. 2),

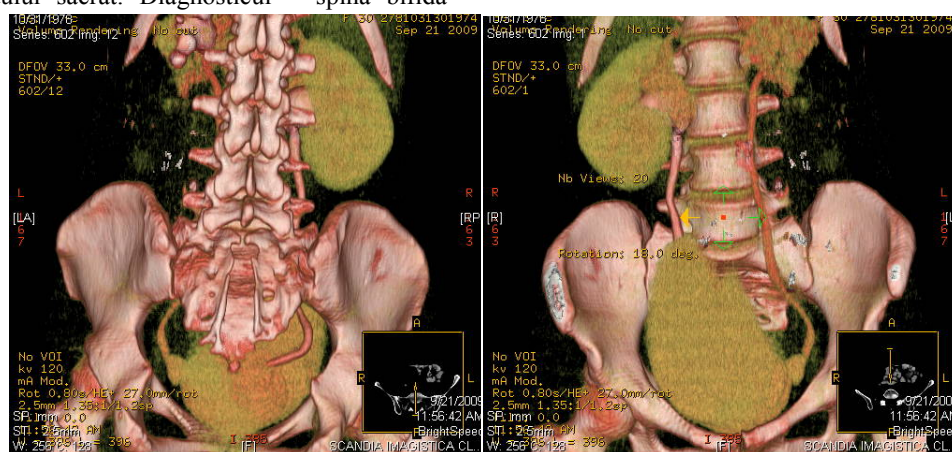


Fig. 1 – Reconstrucție 3D
A – imagine posterioară; B – imagine anterioară

și pun în evidență malformațiile sistemului urinar coexistente (rinichi stâng hipoplazic, vezica urinară atonă).

La nivel vertebro-occipital, secțiunile sagitale relevă amigdalele cerebeloase herniate prin gaura occipitală mare până la nivelul vertebrei C2, o basculare

anterioară a trunchiului cerebral, absența cisternei magna. Diagnosticul – anomalie Arnold-Chiari I.

EMBRIOLOGIE

Dezvoltarea sistemului nervos central este strâns legată de existența notocordului, structură intrinsecă în jurul căreia se va dezvolta coloana vertebrală. Structură axială a embrionului, notocordul induce la nivelul ectodermului formarea plăcii neurale, primordiumul sistemului nervos central. Inducția se produce prin semnale moleculare produse de Chordin, Noggin, Follistatin, Xhr3, care duc la inhibiția Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) de la nivelul epiblastului, în timp ce dezvoltarea în axul cranio-caudal implică mecanisme moleculare ale Fibroblast Growth Factors (FGFs), genelor Homebox (Hox), Wnt, acid retinoic, etc (1). Evoluția plăcii neurale determină formarea TN (prin procesul de neurulație) și a creștelor neurale. TN va duce la dezvoltarea sistemului nervos central, iar din creștele neurale se vor dezvolta structuri ale sistemului nervos periferic.

Neurulația debutează în ziua 22-23 determinând formarea TN deschis la cele două extremități: neuroporul rostral (ce se va închide aprox. în ziua 25) și neuroporul caudal (ce se va închide aprox. în ziua 27). În paralel cu închiderea TN se produce și vascularizarea tubului. Din pereții TN se vor dezvolta structurile encefalului și măduva spinării, iar din canalul neural se va dezvolta sistemul ventricular și canalul ependimar. Notocordul este structura care prin influențele asupra TN va determina limita de dezvoltare dintre encefal și măduva spinării: porțiunea de TN de la capătul rostral, care nu se găsește sub influența notocordului duce la dezvoltarea encefalului, în timp ce porțiunea de notocord aflată în paralel cu notocordul va duce la dezvoltarea măduvei spinării. Dezvoltarea în axul dorsoventral se produce sub influența Sonic Hedgehog (Shh), a genelor Pax, a BMPs, a factorului de creștere (transforming growth factor TGF- β) (2).

Celulele mezenchimale ce înconjoară TN se condensează formând primordiul meningeal. Stratul extern va forma dura mater, iar stratul intern va duce la formarea leptomeningelui: pia mater și arahnoida. În paralel cu dezvoltarea leptomeningelui se produce și lichidul ce va umple viitorul spațiu subarahnoidian. Lichidul cefalo-rahidian embrionar se va forma începând cu săptămâna a 5-a și va asigura nutriția țesutului epitelial neural.

Cele mai multe anomalii de dezvoltare ale sistemului nervos central apar ca rezultat al defectelor de închidere ale TN, în săptămâna a 4-a. Aceste defecte pot să implice structuri diferite (fig. 4).

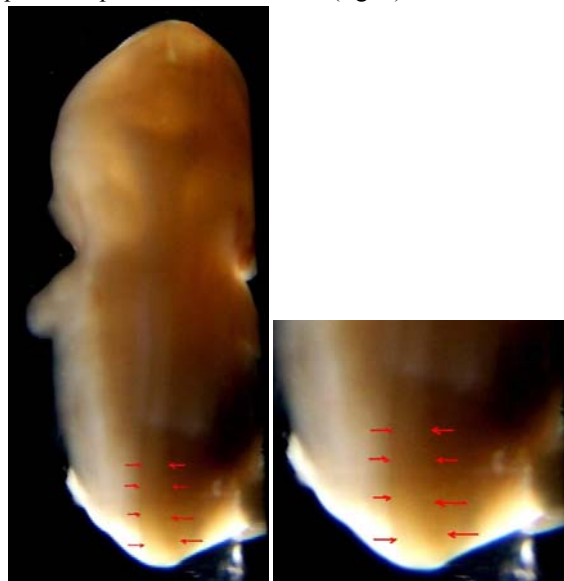


Fig. 4 – Embrion 52-54 zile – fotografie în mediu lichidian, imagine posterioară. Săgețile indică zona cu defect de închidere a TN la nivel sacrat - spina bifida închisă;

Cele mai frecvente defecte ale TN sunt anencefalia, encefalocelul, spina bifida. Anencefalia este cea mai gravă formă, fiind însoțită de cele mai multe ori de acranie (lipsa craniului), structurile TN rămase fiind acoperite doar de o membrană

În literatura de specialitate se regăsesc două modele de închidere a TN: primul – se referă la închiderea continuă, al doilea – modelul de închidere multipunct. În primul model – închiderea TN este descrisă ca și un proces ce începe la nivel cervical (în dreptul somitelor 3-6), continuându-se rostral și caudal (3, 4). Închiderea este completă odată cu închiderea neuroporilor rostral și caudal (zilele 25-27) (5). Neînchiderea neuroporului rostral determină apariția anencefaliei și a encefalocelului. Neînchiderea neuroporului caudal determină apariția meningocelului, meningomielocelului și a spinei bifide. Acesta reprezintă modelul “clasic” de închidere a TN (fig. 5).



Fig. 5 - Embrioni de aproximativ 48-49 zile, respectiv 52-54 zile cu indicarea modului de închidere a TN după modelul clasic (punct inițial unic) și după modelul punctelor multiple a lui Van Allen (5 puncte inițiale)

Printr-un studiu amănunțit al cazurilor clinice publicate până în momentul respectiv, Van Allen și colaboratorii (6) constată că modelul de închidere continuă nu este real, TN închizându-se în puncte multiple. Ei constată că există cinci puncte care, în prezența unor factori de mediu diferiți determină apariția defectelor de TN. Punctul 1 este situat la nivelul joncțiunii măduva spinării și mielencefalonului, în dreptul somitelor 2-4, iar închiderea se produce bidirecțional. Rostral, închiderea se produce treptat până la nivelul inferior al rombencefalonului, iar caudal va forma TN toracic (măduva) și neuroporul posterior. Punctul 2 este situat la nivelul joncțiunii prozencefalon – mezencefalon. Închiderea TN se produce tot bidirecțional, formându-se doi neuropori craniali, unul în regiunea prozencefalonului iar celălalt în regiunea mezencefalonului. Rostral, TN se va închide trecând peste prozencefalon până la întâlnirea cu punctul 3, iar caudal închiderea se produce până la nivelul superior al rombencefalonului. Închiderea TN cu plecare din punctul 3 (situat în extremitatea rostrală a plicilor neurale) se produce “la concurență” cu cea din punctul 2, determinând închiderea structurilor adiacente stomodeumului, extinzându-se caudal până întâlnește punctul 2. Astfel se închide neuroporul anterior prozencefalic al TN, localizat interorbital. Cel mai rostral punct al plăcii neurale va corespunde viitoarei poziții a buzei superioare. Punctul 4, localizat la capătul caudal al rombencefalonului, duce la o închidere unidirecțională, progresând rostral până la întâlnirea punctului 2. Închiderea de la acest nivel este un proces

complex care se produce sub influența citoscheletului, a celulelor neuroepiteliale, a celor mezenchimale și a matricei extracelulare. Punctul 4 este unic având în vedere că închiderea se face printr-o membrană ce va acoperi rombencefalonul, plicile neurale păstrându-și poziția. Punctul 5, cel mai caudal, localizat la nivel lombo-sacrat va determina închiderea în direcție rostrală până întâlnește punctul 1. Astfel se va închide neuroporul posterior. Existența punctului 5 este pusă sub semnul întrebării, Nakatsu și col. considerând că de închiderea neuroporului posterior este responsabil punctul 1, astfel existând doar 4 puncte de unde pornește închiderea TN (fig.5).

S-a constatat, de asemenea, că unele puncte de închidere sunt asociate cu anumite malformații fetale sau anomalii genetice. În această ordine de idei, Van Allen consideră că există o asociere între defectele de TN din sindromul Meckel-Gruber și punctul 4, sau dintre administrarea acidului valproic și punctul (5, 6). Este subliniată interacțiunea dintre mediu și factorii genetici, cunoscându-se variațiile incidenței defectelor de TN în diferite zone geografice (factori etnici, culturali, socioeconomi) (7).

Un studiu pe pacienți cu spina bifida din Marea Britanie (1965-1972) determină rata de supraviețuire la 5 ani de la naștere a cazurilor cu spina bifida deschisă - 36%, la cei cu spina bifida închisă - 60%, iar a celor a căror leziuni nu pot fi clasificate - 18% (8). Hunt consideră că intervenția chirurgicală în primele 48 de ore de la naștere îmbunătățesc considerabil supraviețuirea. Rata de supraviețuire la 16 ani de la naștere este de 60% (9).

Numeroase studii demonstrează asocierea spinei bifide, la pacienții care supraviețuiesc, cu alte anomalii sau malformații: 60% prezintă serioase dizabilități, incluzând șunturi ale circulației LCR (28%), vezică urinară neurogenă (23%), luxații congenitale de șold (23%), picior echinovar (23%), spasticitate (15%), obstrucții urinare (5%), scolioză (3%), dezvoltare întârziată (6%), convulsii (2%), orbire (1%) (10).

Malformațiile Arnold-Chiari sunt malformații complexe. Descrierile clasice sunt efectuate de Chiari în 1891 (migrarea caudală a bulbului) (11), cărora li se adaugă cele efectuate de Arnold în 1894 (hernierea cerebelului în canalul rahidian) (12). Cele două malformații coexistă sub denumirea de malformație Arnold-Chiari, cu transmitere dominantă.

Malformația se asociază frecvent și cu alte malformații cranio-vertebrale: impresiunea bazilară,

platibazia, craniostoze, occipitalizarea atlasului, sindromul Klippel-Feil, hipoplazia cortului cerebelului și/sau a coasei creierului.

CONCLUZII:

Incidența crescută a defectelor de TN precum și asocierea acestora cu alte anomalii de dezvoltare (asocierea anomaliilor și malformațiilor de crani și spina bifida, spina bifida cu malformații renale) determină complexitatea problemei. Studiile embriologice pot aduce un plus de informație în ce privește mecanismul de producere, succesiunea evenimentelor morfogenetice în timp. Diagnosticul precoce este absolut necesar în vederea luării deciziilor terapeutice care urmează să fie aplicate cât mai repede, pentru a se reconstrui chirurgical defectul osos, acolo unde este posibil. Diagnosticul RMN este relevant pentru determinarea relațiilor ce se stabilesc între structura osoasă și structura nervoasă, ajutând la luarea corectă a deciziilor.

closure failure of neural tube in humans, *Am J Med Genet*, 66: 64-68.

8. ALTHOUSE R, WALD N, (1980). Survival and handicap of infants with spina bifida. *Arch Dis Child*, 55: 845-850.

9. HUNT GM, (1990). Open spina bifida: Outcome for a complete cohort treated unselectively and followed into adulthood, *Dev Med Child Neurol*, 32: 108-118.

10. BAMFORTH SJ, BAIRD PA, (1989). Spina bifida and hydrocephalus; A population study over a 35 year period. *Am J Hum Genet*, 44: 225-232.

11. MORTAZAVI MM, TUBBS RS, BROCKERHOFF MA, LOUKAS M, OAKES WJ, (2011). The first description of Chiari I malformation with intuitive correlation between tonsillar ectopia and syringomyelia. *J Neurosurg Pediatr*, 7(3): 257-260.

12. KOEHLER PJ, (1991). Chiari's description of cerebellar ectopy (1891) with a summary of Cleland's and Arnold's contributions and some early observations on neural-tube defects. *JNeurosurg*, 75(5): 823-826.

Bibliografie

1. DETRAIT ER, GEORGE TM, ETCHEVERS HC, GILBERT JR, VEKEMANS M, SPEER MC (2005). Human neural tube defects: development biology, epidemiology and genetics. *Teratology*, 27: 515-524.
2. COPP AJ, GREENE NDE (2010). Genetics and development of neural tube defects. *J Pathol*, 220:217-230.
3. HAMBURGER V, HAMILTON HL, (1951). A series of normal stages in the development of the chick embryo. *J Morphol*, 88: 49-92.
4. DAVIGNON RW, PARKER RM, HENDRICKX AG (1980). Staging of early embryonic brain in the baboon and rhesus monkey, *Anat Embryol*, 159: 317-334.
5. O'RAHILLY R, MULLER F, (1994). Neurulation in the normal human embryo. Neural tube defects. *Ciba Found Symp*, 181: 70-89.
6. Van ALLEN MI, KALOUSEK DK, CHERNOFF GF et al, (1993). Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans, *Am J Med Genet*, 47: 723-743.
7. MARTINES-FRIAS ML, URIOSTE M, BERMEJO E et al, (2002). Epidemiological analysis of multiple