

# Síndromes con defectos del tubo neural: Análisis epidemiológico en España

M.L. Martínez-Frías<sup>1</sup>, V. Félix Rodríguez<sup>2</sup>, F. Hernández Ramón<sup>3</sup>, M. Martín Bermejo<sup>4</sup>, J.A. López Soler<sup>5</sup>,  
A. Ayala Garcés<sup>6</sup>, E. Bermejo Sánchez<sup>7</sup>, E. Rodríguez Pinilla<sup>7</sup>

**Resumen.** Se presenta un trabajo que analiza, desde una perspectiva epidemiológica, los síndromes con defectos del tubo neural (DTN). Aunque son numerosos los trabajos epidemiológicos realizados sobre DTN en todo el mundo, la mayoría se refieren a DTN aislados; es decir, cuando el niño sólo presenta el DTN como única anomalía. La metodología del trabajo se basa en un registro de niños con defectos congénitos de base hospitalaria, lo que permite la estimación de las frecuencias. Los resultados muestran que la frecuencia de síndromes con DTN es 27,5 veces más alta entre los recién nacidos muertos que entre los vivos. No obstante, no son muchos los síndromes en los que se presentan DTN más o menos frecuentemente. De hecho, sólo el 1,93% del total de casos con síndromes presentaron DTN, siendo la mayoría de ellos (43,40%) de causa génica. Se analizan también los tipos específicos de síndromes con DTN.

*An Esp Pediatr* 1996;45:276-280.

**Palabras clave:** Defectos del tubo neural; Síndromes; Epidemiología.

## SYNDROMES WITH NEURAL TUBE DEFECTS: EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS IN SPAIN

**Abstract.** *Objective:* We present, from an epidemiological perspective, the analysis of syndromes which present neural tube defects (NTD). Although there are many epidemiological studies on NTD all over the world, most of them are on isolated NTD; that is, when the infant only has NTD as the only anomaly. *Patients and methods:* The methodology is based on the review of hospital records of infants with congenital anomalies. This permitted the analysis of the prevalence. *Results:* The results show that the frequency of syndromes with NTD is 27.5 time higher among stillborn infants than among liveborn infants. Nevertheless, there are not many syndromes in which the NTD are present more or less frequently. In fact, only 1.93% of the total cases with syndromes presented NTD, with the majority (43.4%) with genetic etiology. We also analyze the specific types of syndromes with NTD.

**Key words:** Neural tube defects, syndromes, epidemiology

<sup>1</sup>ECEMC y Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría, Hospital «Virgen de la Salud» de Toledo. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Materno-Infantil «Virgen de la Arrixaca», Murcia. <sup>4</sup>Servicio de Pediatría, Hospital del Río Hortega de Valladolid. <sup>5</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Rafael Méndez de Lorca, Murcia. <sup>6</sup>Servicio de Neonatología, Hospital Gregorio Marañón de Madrid. <sup>7</sup>ECEMC y Hospital Universitario San Carlos, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

*Correspondencia:* María Luisa Martínez-Frías. ECEMC, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. 28040 Madrid.

*Recibido:* Noviembre 1995

*Aceptado:* Abril 1996

## Introducción

Aunque son numerosos los trabajos epidemiológicos realizados sobre defectos del tubo neural (DTN) en todo el mundo, la mayoría se refieren a DTN aislados (es decir, cuando el niño sólo presenta el DTN como única anomalía) y a factores relacionados con su aparición, sean de riesgo o protectores<sup>(1-3)</sup>. No hemos identificado, sin embargo, ningún trabajo en el que se analicen específicamente y desde una perspectiva etiológica los síndromes con DTN.

En este trabajo estudiamos los casos de síndromes que presentaron DTN sobre un total de 23.235 recién nacidos (vivos más muertos) malformados identificados en la base de datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

## Material y métodos

El ECEMC es un programa de investigación clínico-epidemiológica basado en un registro de niños con malformaciones congénitas identificables durante los tres primeros días de vida<sup>(4)</sup>. Todos los niños nacidos en los hospitales participantes son examinados por médicos pediatras/neonatólogos que, interesados en el problema de los defectos congénitos, voluntariamente participan en el programa del ECEMC en colaboración con los obstetras, aceptando seguir una metodología común y muy estricta. Los niños son examinados durante los 3 primeros días de vida para identificar todos los defectos congénitos presentes, sean mayores o menores. En el ECEMC se utilizan unos protocolos estandarizados que incluyen la recogida de información sobre la exploración clínica del recién nacido, datos demográficos, historial reproductivo de los padres, enfermedades crónicas o agudas sufridas por la madre durante la gestación, exposiciones a fármacos y otros productos químicos, alcohol, tabaco, ocupación, etc. En total se recogen 130 variables directas que pueden dar lugar a información sobre aproximadamente 304 datos, tanto para los niños malformados (casos) como para otros tantos niños no malformados (uno por cada malformado) seleccionados como controles. Siempre que es posible se completa la información recogida en los protocolos del ECEMC con datos de estudios complementarios como rayos X, resultado del cariotipo o envío de muestras para su estudio citogenético o molecular al ECEMC, necropsia si el niño nace muerto o muere en

Tabla I Población estudiada

|                            | Recién nacidos    |                     |
|----------------------------|-------------------|---------------------|
|                            | Vivos (1976-1994) | Muertos (1980-1994) |
| Nacimientos controlados    | 1.200.501         | 7.923               |
| Recién nacidos malformados | 22.784 (1,9%)     | 451 (5,7%)          |
| Con DTN                    | 774               | 161                 |
| Con síndromes              | 2.678             | 70                  |
| Síndromes con DTN          | 44 (0,004%)       | 9 (0,11%)           |

*DTN = Defectos del tubo neural*

el período neonatal, fotografías, etc. Siempre el mismo grupo analiza conjuntamente toda la información recogida de cada niño en busca de un diagnóstico para el patrón clínico que presente. Tras este análisis, cada niño es clasificado etiopatogénicamente como aislado si presenta un sólo defecto congénito (sea uno sólo o formando una secuencia), como polimalformado cuando presenta algún tipo de patrón de defectos múltiples (como defectos de zona de desarrollo, espectros, asociaciones de alta frecuencia, etc.), que no constituyen un síndrome o una secuencia, o bien como síndrome cuando se diagnostica alguno de los tipos de síndromes reconocibles<sup>(5,6)</sup>.

Dado que el trabajo es descriptivo, sólo se utiliza la chi-cuadrado 2xC, aceptando como estadísticamente significativos los valores de p iguales o inferiores al 5% ( $p \leq 0,05$ ).

Desde abril de 1976 a diciembre de 1994, el ECEMC ha controlado un total de 1.200.501 recién nacidos vivos, entre los que registramos 22.784 (1,90%) niños con malformaciones congénitas identificables durante los 3 primeros días de vida. Desde enero de 1980 a diciembre de 1994 se controlaron 7.923 recién nacidos muertos de los que 451 (5,69%) presentaron defectos congénitos.

## Resultados

En la **Tabla I** podemos observar la población estudiada tanto de recién nacidos vivos como muertos. Entre los 23.235 niños malformados (vivos + muertos), se han identificado 774 y 161 niños con DTN nacidos vivos o muertos, respectivamente. De ellos, 53 fueron diagnosticados de un síndrome conocido. Como puede observarse en la Tabla, la prevalencia de niños con síndromes que tienen DTN entre los nacidos muertos es 27,5 veces superior (0,11% versus 0,004%) que entre los nacidos vivos.

La **Tabla II** muestra la distribución de los 23.235 niños malformados por tipo de presentación clínica, indicando si presentaban DTN. Podemos observar que, del total de niños con defectos congénitos aislados, el 4,28% eran DTN. Igualmente, el 4,45% de los niños polimalformados presentaron DTN. Por el contrario, entre los síndromes sólo el 1,93% de los casos tuvieron DTN. Las diferencias son estadísticamente muy significativas

Tabla II Distribución del total de niños malformados (vivos + muertos) con y sin defectos del tubo neural por tipo de presentación clínica

| Presentación clínica           | Con DTN |        |         |        |
|--------------------------------|---------|--------|---------|--------|
|                                | Número  | (%)    | Sin DTN | Total  |
| Con un solo defecto (aislados) | 742     | (4,28) | 16.601  | 17.343 |
| Polimalformados                | 140     | (4,45) | 3.004   | 3.144  |
| Síndromes                      | 53      | (1,93) | 2.695   | 2.748  |
| Total                          | 935     | (4,02) | 22.300  | 23.235 |

$X^2 = 35,64; p = 0,00000007$

( $p = 0,00000002$ ).

La **Tabla III** distribuye el total de niños con DTN por tipo de presentación clínica. Como podemos observar, la proporción de casos con DTN en cada uno de los tres tipos de presentación clínica es similar en los recién nacidos vivos y los nacidos muertos, ya que las diferencias en la distribución observada no son estadísticamente significativas ( $p = 0,096$ ). Por consiguiente, podemos concluir que del total de niños con DTN, en el 79,36% de los casos este defecto fue el único presente en el niño (aislados), un 14,97% fueron polimalformados, y un 5,67% síndromes.

Si nos limitamos a los síndromes con DTN, en la **Tabla IV** podemos observar que los más frecuentes fueron los de causa génica, representando el 43,40% del total de síndromes con DTN. Hemos de aclarar que aquí se han incluido aquellos casos de DTN recesivos ligados al cromosoma X. Le siguen en frecuencia los de causa ambiental (embriofetopatías) con el 35,85% del total de síndromes con DTN, y en tercer lugar con un 20,75% están los de causa cromosómica. Sin embargo, si estudiamos la proporción de casos con DTN sobre el total de casos de cada uno de los tipos etiológicos de síndromes, observamos (**Tabla V**) que del total de niños con un síndrome de causa ambiental, el 12,93% presentan DTN. De todos los niños con síndromes génicos, el 4,50% tienen DTN y sólo un 0,55% de los recién nacidos con síndromes cromosómicos presentaron DTN. Las diferencias entre las proporciones observadas son estadísticamente muy significativas ( $p < 0,000001$ ). Siguiendo la misma estructura de esta **Tabla V**, en la **Tabla VI** mostramos los tipos específicos de síndromes y la proporción de ellos que presentaron DTN. Las diferencias son también muy significativas ( $p < 0,000001$ ), lo que supone que existe diferente especificidad por la presencia de DTN en los distintos síndromes.

La **Tabla VII** muestra la prevalencia de los síndromes génicos en los que se ha identificado que pueden tener DTN, en nuestro medio. El más frecuente entre los recién nacidos vivos es el síndrome de Meckel seguido del Warburg. En recién nacidos muertos hemos identificado un caso con síndrome de hidroleta-

Tabla III Distribución de los niños con DTN por tipo de presentación clínica

| Presentación clínica           | RN vivos |         | RN muertos |         | Total  |         |
|--------------------------------|----------|---------|------------|---------|--------|---------|
|                                | Número   | (%)     | Número     | (%)     | Número | (%)     |
| Con un solo defecto (aislados) | 623      | (80,49) | 119        | (73,91) | 742    | (79,36) |
| Polimalformados                | 197      | (13,82) | 33         | (20,50) | 140    | (14,97) |
| Síndromes                      | 44       | (5,68)  | 9          | (5,59)  | 53     | (5,67)  |
| Total                          | 774      | (100)   | 161        | (100)   | 935    | (100)   |

$X^2_2 = 4,69$ ;  $p = 0,096$

Tabla IV Distribución por causa de los síndromes con DTN (vivos + muertos)

| Síndromes    | Número | (%)     |
|--------------|--------|---------|
| Cromosómicos | 11     | (20,75) |
| Génicos      | 23     | (43,40) |
| Ambientales  | 19     | (35,85) |
| Total        | 53     | (100)   |

lus y otro con síndrome DK-focomelia.

## Discusión

Como hemos podido apreciar la frecuencia de síndromes con DTN es 27,5 veces más alta entre los recién nacidos muertos que entre los vivos, lo que implica que los síndromes con DTN presentan un cuadro clínico muy severo. No obstante, no son muchos los síndromes en los que se presentan DTN más o menos frecuentemente. De hecho, en nuestros datos sólo el 1,93% del total de casos con síndromes presentaron DTN, siendo la mayoría (43,40%) de ellos de causa génica (Tabla IV). Sin embargo, sólo el 4,50% de todos los síndromes génicos presentaron

DTN (Tabla V), mientras que los DTN son casi 3 veces más frecuentes (12,93%) entre los de causa ambiental (embriofetopatías), si bien las embriofetopatías son 3,6 veces menos frecuentes que los síndromes génicos en el ECEMC.

Cuando analizamos los tipos específicos de síndromes con DTN, hemos de tener en cuenta que en nuestros datos el porcentaje de niños con DTN en ciertos síndromes está sobreestimado. Esto ocurre con el hidroretalus, del que sólo tenemos un caso con diagnóstico de certeza entre los 23.235 niños malformados y éste presentaba un encefalocele. Sin embargo, tenemos varios casos de niños polimalformados sin DTN en los que sospechamos que puedan tener el síndrome de hidroretalus, pero por falta de información complementaria no hemos podido llegar a un diagnóstico de certeza. El caso diagnosticado presentaba un amplio foramen magnum y raquisquisis de las vértebras cervicales con protrusión del encéfalo. En general, en el síndrome de hidroretalus se presenta una alteración del foramen magnum («Keyhole») junto con una ausencia de fusión dorsal

de los arcos vertebrales, aunque no es frecuente que se produzca un DTN. Sin embargo, existe el precedente del caso descrito por Augthon y Cassidy<sup>(7)</sup>, en 1987, de un niño con síndrome de hidroretalus que presentaba un encefalocele frontal y otro occipital.

Como es lógico, los síndromes en los que los DTN son una de las condiciones para su diagnóstico los observamos en el 100% de los casos. Esto es lo que ocurre para los síndromes de Meckel, los DTN recesivos ligados al cromosoma X, y DK-focomelia (síndrome de Voss-Cherstvoy). Por otro lado, es importante destacar la alta frecuencia con la que la embriofetopatía por ácido valproico incluye espina bífida (68,42%). De hecho, este fármaco implica un alto riesgo para la aparición de la espina bífida como ha sido cuantificado en nuestro medio<sup>(8)</sup>.

Otros síndromes en los que la presencia de DTN es muy rara son los de costilla-corta-polidactilia. De hecho, el caso que aquí observamos con DTN, tenía anencefalia y fue descrito por nosotros<sup>(9)</sup> discutiendo si se trataba de una manifestación más del espectro clínico de los síndromes de costilla-corta-polidactilia, o se trataba de un nuevo tipo de estos síndromes. Es un reciente trabajo<sup>(10)</sup> Lurie concluye que nuestro caso representa una forma nueva. Asimismo, la última versión de la base de datos del POSSUM<sup>(11)</sup> lo ha incluido como «síndrome de costilla-corta-polidactilia tipo Martínez-Frías». Este tipo, si bien representa en nuestro medio una frecuencia de 1 por cada 7.923 recién nacidos muertos, implica un 14,29% del total de niños con algún tipo de síndrome de costilla-corta-polidactilia.

Las menores frecuencias (Tabla VI) se observan en los síndromes cromosómicos, entre los que la trisomía 18 es la más frecuentemente asociada a DTN.

Las cifras de prevalencia de alguno de los síndromes con DTN que ahora observamos en nuestros casos, si bien se encuentran dentro del rango de las observadas en dos trabajos previos<sup>(12,13)</sup>, muestran un valor promedio ligeramente inferior. Esta variación se debe, sin duda, a que aquellos trabajos fueron realizados sobre datos recogidos antes de que la ley permitiera realizar una interrupción voluntaria de la gestación por la existencia de defectos congénitos en el feto.

Por último, el tipo de DTN que se observa en cada síndrome corresponde a puntos de cierre diferentes, según la teoría de los múltiples puntos de cierre del tubo neural<sup>(14,15)</sup>. Esto indica

Tabla V Proporción de síndromes con DTN (vivos + muertos) en cada tipo de causa

| Síndromes            | Con DTN |         | Sin DTN | Total  |       |
|----------------------|---------|---------|---------|--------|-------|
|                      | Número  | (%)     |         | Número | (%)   |
| Cromosómicos         | 11      | (0,55)  | 2.004   | 2.015  | (100) |
| Génicos              | 23      | (4,50)  | 488     | 511    | (100) |
| Ambientales          | 19      | (12,93) | 128     | 147    | (100) |
| De causa desconocida | 0       | -       | 75      | 75     | (100) |
| Total                | 53      | (1,93)  | 2.695   | 2.748  | (100) |

$X^2_3 = 133,70; p < 0,000001$

Tabla VI Proporción de casos con DTN en los distintos tipos de síndromes

| Tipo de síndrome                     | Total de casos | Con DTN |       |
|--------------------------------------|----------------|---------|-------|
|                                      |                | Número  | (%)   |
| Costilla-corta-polidactilia          | 7              | 1       | 14,29 |
| DTN ligados al X recesivos           | 2              | 2       | 100   |
| Meckel                               | 14             | 14      | 100   |
| DK-focomelia                         | 1              | 1       | 100   |
| Warburg                              | 5              | 4       | 80    |
| Hidroletalus                         | 1              | 1       | 100   |
| Trisomía 13                          | 47             | 1       | 2,13  |
| Trisomía 18                          | 107            | 9       | 8,41  |
| Anomalías cromosómicas estructurales | 98             | 1       | 1,02  |
| Embriofetopatía alcohólica           | 26             | 1       | 3,85  |
| Embriofetopatía ácido valproico      | 19             | 13      | 68,42 |
| Embriofetopatía diabética            | 31             | 5       | 16,13 |

$X^2_{11} = 190,48; p < 0,000001$

cierto grado de especificidad por puntos de cierre concretos en los diferentes síndromes.

Ante la detección de DTN, bien en un feto, bien en un recién nacido, es muy importante determinar si éstos se presentan aislados o formando parte de un cuadro polimalformativo o un síndrome, ya que el asesoramiento a la familia sobre el riesgo de repetición va a ser muy distinto. Pero, además, porque las alternativas para la prevención van a ser también diferentes. Así, si el DTN es aislado, se debe ofrecer a la mujer una suplementación periconcepcional con ácido fólico en sus siguientes gestaciones. Por el contrario, si el DTN es parte de un síndrome, el riesgo de repetición del síndrome no se altera aunque la mujer siga un tratamiento con ácido fólico. Lo más que ese tratamiento podría producir (y no está demostrado) es que entre las manifestaciones del síndrome no se presente el DTN, pero sí tendría los otros defectos del síndrome. Por ello, consideramos sumamente importante reconocer aquellos casos en los que los DTN son parte del espectro clínico de manifestación del síndrome, para poder ofrecer una información adecuada a la familia.

Tabla VII Frecuencia en el ECEMC de los síndromes génicos que presentan DTN en recién nacidos vivos (RNV) o muertos (RNM)

| Tipo de síndrome            | Número | Por 100.000 |                     |
|-----------------------------|--------|-------------|---------------------|
|                             |        | RNV o RNM   |                     |
| Costilla-corta-polidactilia | 4      | 0,33        | (1 por 300.125 RNV) |
| DTN ligados al X recesivos  | 2      | 0,17        | (1 por 600.250 RNV) |
| Meckel                      | 11     | 0,92        | (1 por 109.136 RNV) |
| Warburg                     | 5      | 0,42        | (1 por 240.100 RNV) |
| Hidroletalus                | 1      | 12,62       | (1 por 7.923 RNM)   |
| DK-Focomelia                | 1      | 12,62       | (1 por 7.923 RNM)   |

## Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado en parte con una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo y en parte con una ayuda de la Fundación ONCE.

## Bibliografía

- 1 Elwood JM, Elwood JH. Epidemiology of anencephalus and spina bifida. Oxford University Press. Nueva York, 1980.
- 2 MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;**338**:131-137.
- 3 Czeizel A. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;**327**:1832-1835.
- 4 Martínez-Frías ML. Manual Operacional del ECEMC. Ed Martínez-Frías y Bermejo. ECEMC. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid, 1995.
- 5 Martínez-Frías ML. Developmental field defects and associations: Epidemiological evidence of their relationship. *Am J Med Genet* 1994;**49**: 45-51.
- 6 Martínez-Frías ML, Urioste M. Segmentation anomalies of the vertebrae and ribs: A developmental field defect: Epidemiological evidence. *Am J Med Genet* 1994;**49**:36-44.
- 7 Aughton DJ, Cassidy SB. Hydroletalus syndrome: Report of an apparent mild case, literature review, and differential diagnosis. *Am J Med Genet* 1987;**27**:935-942.
- 8 Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E. Valproate and spina bifida. *The Lancet* 1989;**I**:611-612.

- 9 Martínez-Frías ML, Bermejo E, Urioste M, Egüés J, López Soler JA. Short rib-polydactyly syndrome (SRPS) with anencephaly and other central nervous system anomalies: A new type of SRPS or a more severe expression of a known SRPS entity? *Am J Med Genet* 1993;**47**:782-787.
- 10 Lurie IW. Further delineation of the Beemer-Langer syndrome using concordance rates in affected sibs. *Am J Med Genet* 1994;**50**:313-317.
- 11 POSSUM (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations) V 4.0. Computer Power Group and The Murdoch Institute for Research into Birth Defects. Melbourne. Australia, 1994.
- 12 Martínez-Frías ML, Cereijo A, Bermejo E, López M, Sánchez M, Gonzalo C. Epidemiological aspects of mendelian syndromes in a Spanish population sample: I. Autosomal dominant malformation syndromes. *Am J Med Genet* 1991;**38**:622-625.
- 13 Martínez-Frías ML, Bermejo E, Cereijo A, Sánchez M, López M, Gonzalo C. Epidemiological aspects of mendelian syndromes in a Spanish population sample: II. Autosomal recessive malformation syndromes. *Am J Med Genet* 1991;**38**:626-629.
- 14 Martínez-Frías ML, Urioste M, Bermejo E, Sanchís A, Rodríguez-Pinilla E. Epidemiological analysis of multi-site closure failure of neural tube in humans. *Am J Med Genet*. En prensa.
- 15 Martínez-Frías ML, Sanchís A. Teoría de los múltiples puntos de cierre del tubo neural: Tipos y análisis de las frecuencias de los defectos de los diferentes puntos de cierre. *Prog Diag Prenat*. En prensa.