

# EVOLUÇÃO DE 58 FETOS COM MENINGOMIELOCELE E O POTENCIAL DE REPARO INTRA-ÚTERO

Lourenço Sbragia<sup>1</sup>, Isabela Nelly Machado<sup>2</sup>, Carlos Eduardo Braidos Rojas<sup>6</sup>, Helder Zambelli<sup>3</sup>, Márcio Lopes Miranda<sup>1</sup>, Maria Otília Bianchi<sup>4</sup>, Ricardo Barini<sup>5</sup>

**RESUMO - Introdução:** O diagnóstico pré natal da meningomielocoele (MM) permite melhor planejamento de sua abordagem e, mais recentemente, um possível reparo intra-útero. **Objetivo:** Descrição da evolução perinatal de fetos com MM, acompanhados em um centro de referência em Medicina Fetal, identificando os possíveis fetos candidatos à cirurgia intra-uterina. **Método:** Análise retrospectiva descritiva de 58 casos de MM fetal, atendidos no CAISM-UNICAMP, de janeiro de 1997 a dezembro de 2001, identificando-se os casos cuja indicação de cirurgia fetal seria possível. **Resultados:** Média da idade gestacional ao diagnóstico de 29 semanas (17-39); nível da lesão acima da região sacral em 85%; associação com hidrocefalia em 86%; taxa de complicações cirúrgicas de 39%. Na evolução, 98% apresentaram bexiga neurogênica e 60% deficiência neuro-mental. O potencial reparo intra-útero foi de 42%. **Conclusão:** MM está associada a graves e frequentes sequelas. Quase um terço dos nossos casos poderiam ter tido a cirurgia fetal como opção terapêutica.

**PALAVRAS-CHAVE:** diagnóstico pré-natal, meningomielocoele fetal, hidrocefalia, cirurgia fetal.

## Fetal myelomeningocele and the potential in-utero repair: follow-up of 58 fetuses

**ABSTRACT - Introduction:** Prenatal diagnosis of myelomeningocele (MM) allows planning its management and, recently, a possible in utero repair. **Objective:** To describe the perinatal outcome of fetuses with MM, in a Fetal Medicine Unit, identifying possible candidates for the in utero surgical repair. **Method:** Retrospective and descriptive study of 58 cases of prenatally diagnosed MM, at CAISM-UNICAMP, from January 1997 to December 2001, identifying possible fetal candidates for in utero repair. **Results:** the diagnosis mean gestational age was 29 weeks (17-39); level of lesions was above sacral region in 85%, association with hydrocephaly in 86%. Surgical complications were present in 39% of the neonates. During follow-up, 98% presented neurogenic bladder and 60% neurological/mental handicap. Twenty eight fetuses (42%) could have indication of in utero repair. **Conclusion:** MM is associated with severe and frequent poor results. Almost one third of our cases could had fetal repair as a treatment choice.

**KEY WORDS:** prenatal diagnosis, myelomeningocele, hydrocephaly, fetal surgery.

A meningomielocoele (MM) é uma das formas de disrafismo que resulta de um defeito no fechamento da porção posterior do tubo neural, durante a 4ª semana de gestação. Sua etiologia ainda não está esclarecida, podendo tratar-se de um defeito primário da formação da notocorda ou de um defeito na migração dos tecidos mesenquimais laterais à coluna<sup>1</sup>. Sua incidência é variável na literatura, sendo a taxa registrada no

Programa de Genética Perinatal do CAISM-UNICAMP, no período de 1982 a 2001, de 2,28:1000 nascimentos, enquanto nos Estados Unidos esta taxa é de aproximadamente 1:1000 nascidos vivos. Parece existir ligeira predominância no sexo feminino, na proporção de 1:1,5<sup>2,3</sup>. De acordo com a teoria "two-hit hypothesis" proposta por Heffez e colaboradores, em 1990<sup>1</sup>, um evento primário leva à exposição de elementos neu-

Programa de Medicina Fetal do CAISM-UNICAMP, Faculdade de Ciências Médicas (FMC) da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil. (UNICAMP): <sup>1</sup>Professor da Disciplina de Cirurgia Pediátrica; <sup>2</sup>Médica Pós-Graduanda do Departamento de Tocoginecologia; <sup>3</sup>Neurocirurgião, Mestre e Doutor em Ciências Médicas, Departamento de Neurociências; <sup>4</sup>Neonatólogista assistente do Departamento de Pediatria, Divisão de Neonatologia; <sup>5</sup>Prof. do Departamento de Tocoginecologia; <sup>6</sup>Graduando em Medicina, FCM/UNICAMP.

Recebido 24 Julho 2003, recebido na forma final 24 Novembro 2003. Aceito 3 Janeiro 2004.

Dr. Lourenço Sbragia - Rua Alexandre Fleming 111 - 13084-881 Campinas SP - Brasil. E-mail: sbragia@fcm.unicamp.br

rais, causando um desenvolvimento defeituoso da medula espinhal (mielodisplasia), e um evento secundário, determina erosão e necrose da região exposta, levando a danos progressivos com o avançar da idade gestacional<sup>4,5</sup>. Esta hipótese é apoiada por observações sugerindo que a lesão neural adquirida durante a vida fetal é agravada por traumas mecânicos ou pela toxicidade química do líquido amniótico<sup>6</sup>. Mesmo com a capacidade reparativa dos tecidos fetais, não ocorre cicatrização in útero do defeito disráfico<sup>7</sup>.

Esta anomalia congênita está associada a significativas sequelas: deficiências motoras, nos seus mais variados graus, deformidades esqueléticas, incontínência vesical e intestinal, deficiências sensitivas abaixo do nível da lesão espinhal e disfunção sexual. Somando-se a estas, algumas complicações decorrem da hidrocefalia, que ocorre em mais de 85% dos pacientes com o defeito. A hidrocefalia é secundária à malformação de Arnold-Chiari, que consiste numa anomalia complexa da fossa posterior caracterizada por herniação permanente do bulbo e do cerebelo através do foramen magno, passando ao canal espinhal cervical, levando à ventriculomegalia. Diferentes graus de retardo mental são observados, decorrentes, das graves lesões à medula espinhal que se dão antes do nascimento, da própria hidrocefalia<sup>8,9</sup> e das complicações cirúrgicas. A sobrevida dos fetos com MM tem aumentado pela utilização rotineira do diagnóstico ultrasonográfico pré-natal e do acompanhamento destas gestações por equipe multidisciplinar em centros terciários de atendimento perinatal<sup>10</sup>. Porém, como consequência das sequelas descritas, observa-se redução da longevidade média para menos de 40 anos e um considerável decréscimo na qualidade de vida, além dos custos pessoais, familiares e sociais<sup>11</sup>. O tratamento padrão da MM tem sido a correção cirúrgica neonatal, que inclui a correção primária do defeito propriamente dito e a colocação de válvula ventrículo-peritoneal nos casos de hidrocefalia. Mesmo após o tratamento cirúrgico, aproximadamente 14% dos neonatos não sobrevivem além dos 5 anos de idade, e para os que sobrevivem, a cirurgia não tem se mostrado suficientemente eficiente para se evitar as sequelas. Além disso, pelo menos metade deles sofrem complicações com as próprias derivações ventrículo-peritoneais (DVP) ainda no primeiro ano da colocação destes cateteres<sup>12,13</sup>.

A correção cirúrgica intra-útero tem sido preconizada mais recentemente com o intuito não só de diminuir as seqüelas decorrentes da hidrocefalia, por reduzir as complicações e a necessidade de derivações ventrículo-peritoneais, mas também para diminuir as seqüelas motoras dos membros<sup>14-16</sup>. O primeiro modelo de meningomielocele com reparo fetal foi cirurgicamente criado por Michejda em primatas, em 1984<sup>17</sup>. Em 1997, Brunner et al.<sup>18</sup> publicaram a primeira correção endoscópica intra-útero de MM e no ano seguinte Adzick et al.<sup>19</sup> a primeira correção intra-útero aberta.

O objetivo do presente estudo é descrever o seguimento perinatal de 58 fetos com diagnóstico pré natal de MM, identificando os possíveis candidatos para intervenção cirúrgica intra-uterina.

## MÉTODOS

No período de janeiro de 1997 a dezembro de 2001, 82 cirurgias neonatais para correção de MM foram realizadas no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher (CAISM-UNICAMP). Destes, 58 tinham diagnóstico pré-natal e foram acompanhados segundo protocolo do Programa de Medicina Fetal do CAISM-UNICAMP, e por pelo menos seis meses no ambulatório de cirurgia pediátrica do Hospital das Clínicas- UNICAMP. Realizamos um estudo descritivo e retrospectivo destes 58 casos através da análise de informações obtidas de prontuários médicos.

A seguir, identificamos os potenciais fetos candidatos à intervenção cirúrgica pré natal, segundo critérios de indicação internacionalmente aceitos na atualidade<sup>20</sup> MM como malformação isolada, ausência de anomalias cromossômicas, idade gestacional entre 20 e 25 semanas. A primiparidade é um critério sugerido, porém sem unanimidade entre os especialistas na área. Bruner et al.<sup>14</sup> admitem o limite superior de idade gestacional de 30 semanas, mas também não obtiveram consenso.

No seguimento dos neonatos foram estudadas as funções vesical e urinária, e o desenvolvimento neuropsicomotor, segundo protocolos dos ambulatórios de uro-nefropediatria e pediatria geral do HC-UNICAMP.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

## RESULTADOS

A média da idade materna foi 25 anos (variação 15-38 anos). A primiparidade esteve presente em 50% das gestantes, sendo de 91% o índice de parto cesáreo. A média da idade gestacional ao diagnóstico da MM foi 29 semanas (variação 17-39 semanas). No diagnóstico ultra-sonográfico da altura do disrafismo, as lesões lombares e lombo-sacrais somaram 49% (Tabela 1). A malformação de Arnold Chiari II com hidrocefalia esteve presente em 86% (50/58), e deformidades de membros inferiores (club feet) foram verificadas em 79% (46/58).

A prematuridade (idade gestacional menor que 37 semanas ao nascimento) esteve presente em 17% dos neonatos (10/58); 81% destes neonatos foram considerados com peso adequado para a idade gestacional, 52% obtiveram Apgar de primeiro minuto maior ou igual a 8, e 21% menor ou igual a 5. O peso ao nascimento dos fetos acometidos pode ser conferida na Tabela 2.

Quatro neonatos (7%) foram a óbito antes da cirurgia (2 por sepsis, 1 por complicação da prematuridade e 1 por cardiopatia). Dos 54 restantes, o reparo cirúrgico primário imediato aconteceu em 92,6% (50/54), e quatro crianças foram operadas tardiamente. Dos 50 neonatos com hidrocefalia, 40 foram submetidos a derivação ventrículo-peritoneal con-

Tabela 1. Distribuição percentual da localização ultra-sonográfica da altura da lesão disráfica em 58 fetos com diagnóstico pré natal de meningomielocoele.

Altura da lesão	n (%)
Sacral	9 (15%)
Lombo-sacral	16 (28%)
Lombar	12 (21%)
Tóraco-lombar	18 (31%)
Torácica	3 (5%)

Tabela 2. Distribuição percentual do peso ao nascimento de 58 fetos com diagnóstico pré natal de meningomielocoele.

Peso (g)	n (%)
< 2000	2 (3%)
2001 - 2500	2 (3%)
2501 - 3500	47 (81%)
3501 - 4000	5 (9%)
4001 - 4500	2 (3%)

Tabela 3. Distribuição percentual das principais sequelas, taxa de sobrevivência e tempo de seguimento de 58 fetos com diagnóstico pré natal de meningomielocoele.

Variável	n (%)
Sequela (n = 54*)	
Bexiga neurogênica	53 (98%)
Incontinência urinária	53 (98%)
Retardo DNPM	32 (60%)
Taxa de sobrevivência (n = 58)	54 (93%)
Tempo de seguimento (meses) (n = 54*)	
Até 12	28 (52%)
12 - 24	4 (7%)
24 - 36	17 (32%)
36 - 60	5 (9%)

\*Excluindo-se os neomortos; DNPM, desenvolvimento neuropsicomotor

comitante com a correção primária da MM (90%). O índice de complicações cirúrgicas (infecção e/ou obstrução da derivação ventrículo peritoneal ou deiscência da cicatriz cirúrgica) foi 39%. O tempo médio de hospitalização foi 19 dias (variação 3 - 85 dias).

No seguimento dos 54 neonatos sobreviventes, 53 apresentaram bexiga neurogênica e eram incontinentes (98%); o único caso com continência urinária foi o de uma criança com lesão sacral. O cateterismo intermitente foi necessário no

acompanhamento de 12 crianças (22%). Observamos uma frequência de 60% (32/54) de déficit do desenvolvimento neuropsicomotor. Os principais resultados perinatais e o tempo de seguimento pós-natal estão resumidos na Tabela 3.

Seguindo os critérios descritos para indicação de cirurgia fetal, das 58 gestações, e excluindo-se as primigestas (29 grávidas), 8 pacientes potencialmente se beneficiariam com a correção intra-útero. Incluindo as primigestas (total de 58 grávidas), 18 seriam candidatas à cirurgia fetal, e se o critério da idade gestacional fosse o mesmo utilizado por Bruner et al.<sup>1</sup>, teríamos 28 candidatas.

## DISCUSSÃO

Embora o diagnóstico ultra-sonográfico pré-natal de MM possa ser realizado em idades gestacionais tão precoces quanto 15 a 18 semanas, na nossa casuística o diagnóstico foi mais tardio, 29 semanas em média. Este é um achado esperado no nosso meio devido especialmente às dificuldades na realização do exame ultra-sonográfico pré-natal precoce, com ênfase na morfologia fetal. A via abdominal de parto é uma opção do protocolo do serviço para os casos de MM, na presença de membranas amnióticas íntegras (91%). Acreditamos que possa haver redução da lesão meníngea antes do início do trabalho de parto, conforme demonstrado por Luthy et al.<sup>21</sup>. Uma vez rotas as membranas amnióticas, a via de parto não interfere com a lesão que potencialmente possa ocorrer às meninges<sup>22</sup>.

Houve predomínio de lesões acima da região sacral (85%) e alto índice de hidrocefalia associada (86%), o que provavelmente contribuiu para o prognóstico ruim apresentado na evolução pós-natal e pós cirúrgica. A mesma taxa de associação com a malformação de Arnold Chiari foi encontrada por Dias<sup>23</sup> e McLode<sup>24</sup>. Sutton et al.<sup>25</sup> a identificaram em quase 100% dos fetos utilizando ressonância nuclear magnética para o diagnóstico.

A freqüente presença de bexiga neurogênica e a rara possibilidade destas crianças evoluírem com continência urinária faz com que estes pacientes necessitem de um longo tempo de monitorização da função renal, com objetivo de se preservar as vias urinárias superiores. Foi observada alta frequência de incontinência vesical (98%); destes, um quarto necessitou de cateterismo intermitente para esvaziamento adequado da bexiga, na tentativa de minimizar a incontinência nestes pacientes. A este quadro clínico crônico se somam os déficits no desenvolvimento neuropsicomotor, que chegaram a 60% na nossa casuística, colaborando para instalação definitiva de um grave comprometimento da qualidade de vida. A taxa de complicações pós cirúrgicas no primeiro ano de vida foi semelhante àquela encontrada por Caldarelli et al.<sup>26</sup>.

A correção de MM intra-útero oferece a possibilidade de diminuir o número de hidrocefalias decorrentes das

malformações de Arnold Chiari II, diminuindo a injúria cerebral e o uso de DVP, e ainda a possibilidade de melhora da função motora dos membros inferiores<sup>14</sup>. A correção fetal em humanos tem sido realizada entre 20 e 25 semanas de gestação, pois o reparo neste período minimiza o intervalo de tempo durante o qual o dano neuronal à medula exposta pode ocorrer<sup>20</sup>. O potencial de limitar a progressão da hidrocefalia tem sido verificado em ressonância magnética pós-natal, com a resolução da herniação do encéfalo posterior e ausência de hidrocefalia.

Após a correção da MM fetal, a ascensão do encéfalo posterior se deve a melhora na hidrodinâmica do líquido, reduzindo a hidrocefalia e a morbidade devida à utilização dos shunts ventrículo-peritoneais. A recuperação da posição anatômica normal da região posterior do encéfalo permite uma diminuição das seqüelas sintomáticas da malformação de Arnold-Chiari e da necessidade de cirurgias subseqüentes, além da preservação de melhor função da extremidade inferior<sup>20</sup>. O incremento resultante nas funções motoras e sensoriais possibilitaria maior independência dos pacientes e uma qualidade de vida potencialmente acrescida, além de gastos menores com os cuidados assistenciais exigidos.

Concluimos que a meningomielocelo é um defeito congênito com graves conseqüências clínicas, sociais e econômicas. Nos países desenvolvidos, 23% das gestantes com fetos portadores de MM acabam optando pelo término da gestação<sup>27</sup>. A legislação brasileira não prevê a interrupção médica da gravidez, quando complicada por fetos com esta malformação, o que reforça a necessidade de conhecermos a fundo a sua evolução e as possíveis inovações terapêuticas para estes casos. Os fetos com MM devem ser encaminhados a centros terciários de atendimento perinatal, na tentativa de se minimizar suas conseqüências. O reparo intra-útero da MM potencialmente pode oferecer um futuro melhor para número significativo dos seus portadores.

Caso fique demonstrada a eficácia da correção intra-útero, será fundamental que se estabeleça uma política nacional de atendimento a estes casos, com definição de Centros Especializados e tecnicamente capacitados na assistência à gestante e ao feto portador de meningomielocelo.

## REFERÊNCIAS

1. Heffez DS, Aryanpur J, Hutchins GM, Freeman JM. The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury. *Neurosurgery* 1990;26:987-992.
2. Lary JM, Edmonds LD. Prevalence of spina bifida at birth- United States, 1983-1990: a comparison of two surveillance systems. *MMWR* 1996;45:15-26.
3. Reigel DH. Spina bifida. In *Pediatric neurosurgery*. New York: Grune and Stratton, 1982:23-47.
4. Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD, et al. Creation of myelomeningocele in utero: a model of functional damage from spinal cord exposure in fetal sheep. *J Pediatr Surg* 1995;30:1028-1033.
5. Heffez DS, Aryanpur J, Cuello-Rotellini NA, Hutchins GM, Freeman JM. Intrauterine repair of experimental surgically created dysraphism. *Neurosurgery* 1993;32:1005-1010.
6. Drewek MJ, Bruner JP, Whetsell WO, Tulipan N. Quantitative analysis of the toxicity of human amniotic fluid to cultured rat spinal cord. *Pediatr Neurosurg* 1997;27:190-193.
7. Urich H. Malformations of the nervous system, perinatal damage and related conditions in early life. In Blackwood W, Corsellis JAN. (eds). *Greenfield's neuropathology*. London: Edward Arnold Ltd, 1976:361-469.
8. Stark GD, Baker GCW. The neurological involvement of the lower limbs in meningomyelocele. *Dev Med Child Neurol* 1967;9:732-744.
9. Stark GD, Drummond M. The spinal cord lesion in myelomeningocele. *Dev Med Child Neurol* 1971;13:1-14.
10. Hogge WA, Dungan JS, Brooks MP, et al. Diagnosis and management of prenatally detected myelomeningocele: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163:1061-1064.
11. Dillon CM, Davis BE, Duguay S, et al. Longevity of patients born with myelomeningocele. *Eur J Pediatr Surg* 2000;10:33-34.
12. McLone DG Results of treatment of children born with a myelomeningocele. *Clin Neurosurg* 1983;30:407-412.
13. Caldarelli M, DiRocco C, LaMarca F. Shunt complications in the first postoperative year in children with myelomeningocele. *Childs Nerv Syst* 1996;12:748-754.
14. Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA* 1999;282:1819-1825.
15. Walsh DS, Adzick NS. Fetal surgical intervention. *Am J Perinatol*. 2000;17:277-283.
16. Hirose S, Farmer DL, Albanese CT. Fetal surgery for myelomeningocele. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:215-222.
17. Michejda M. Intrauterine treatment of spina bifida: primate model. *Z Kinderchir* 1984;39:259-261.
18. Bruner JP, Tulipan NE, Richards WO. Endoscopic coverage of fetal open myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:256-257.
19. Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW. Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet* 1998;352:1675-1676.
20. Walsh DS, Adzick NS, Sutton LN, Johnson MP. The rationale for in utero repair of myelomeningocele. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:312-322.
21. Luthy DA, Wardinsky T, Shurtleff DB, et al. Cesarean section before the onset of labor and subsequent motor function in infants with meningomyelocele diagnosed antenatally. *N Engl J Med* 1991;324:662-666.
22. Shurtleff DB, Luthy DA, Nyberg DA, Benedetti TJ, Mack LA. Meningomyelocele: management in utero and post natum. *Ciba Found Symp* 1994;181:270-286.
23. Dias M, McLode DG. Hydrocephalus in the child with dysraphism. *Neurosurg Clin N Am* 1993;4:715-726.
24. McLode DG. Results of treatment of children born with myelomeningocele. *Clin Neurosurg*. 1983;30:407-412.
25. 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;282:1826-1831.
26. Caldarelli M, DiRocco C, LaMarca F. Shunt complications in the first postoperative year in children with myelomeningocele. *Childs Nerv Syst* 1996;12:748-754.
27. Velie EM, Shaw GM. Impact of prenatal diagnosis on the birth prevalence and the risk estimates of neural tube defects in California, 1989-1991.