

# Exceptio probat regulam?

Jose Miguel Müller R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Neurocirujano Pediatra-Fetal.

En la neurulación primaria se divide el ectodermo en tres conjuntos de células: a) el tubo neural ubicado internamente, que formará el cerebro y la médula espinal; b) la epidermis de la piel situada externamente; y c) las células de la cresta neural. El tubo neural en su región más cefálica se hinchará en tres vesículas primarias: el prosencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo. Todo esto ocurre aproximadamente en el día postovulatorio 30, cuando el embrión mide 7 mm y contiene 10 somitas y 14 neurómeros, que corresponde al estadio de Carnegie 13<sup>1</sup>. La expansión de estas vesículas primarias se debería a factores de presión positiva de LCR ejercida contra las paredes del tubo neural. Se podría esperar que esta presión del fluido fuera disipada por el resto de médula espinal, hacia caudal por el neurocele, pero esto no parece suceder. Más bien, a medida que los pliegues neurales se cierran en la región entre las futuras vesículas primarias y la médula espinal, el mesenquima circundante empuja hacia adentro para constreñir el tubo neural en la base del cerebro. Este punto es crucial. Aquí ocurriría una oclusión transitoria del neurocele, que separa la región del cerebro de la futura médula espinal<sup>2</sup>. Esto ocurre en un embrión de 10-13 somitas. Este proceso ayuda a una rápida expansión de las vesículas primordiales. Esta oclusión dura dos a tres días, hasta el estadio de 22 somitas y es necesaria para el desarrollo cerebral ya que forma al sistema ventricular primitivo. La presión dentro de este sistema ventricular aumenta en comparación con la del líquido amniótico, lo que coincide con el rápido inicio del crecimiento del cerebro embrionario<sup>3</sup>.

Si experimentalmente se reduce la presión del líquido en la porción anterior de un tubo neural ocluido, estas vesículas cerebrales se agrandan a un ritmo mucho más lento y contienen muchas menos células de lo normal<sup>12</sup> formando una fosa posterior pequeña. Es decir, el resultado es semejante a una malformación de Chiari II (MCHII). La causa de MCHII ha sido objeto de debate durante muchos años. La teoría más ampliamente aceptada propuesta por McLone<sup>4</sup>, es que la herniación del rombencéfalo se desarrolla secundariamente a un gradiente de presión producto de un defecto del tubo neural, como en la Espina Bífida Abierta (EBA), que permite eflujo de LCR. Este eflujo evitaría el cierre transitorio del neurocele, por lo que las vesículas primarias no logran formarse adecuadamente. De esta forma se genera una fosa posterior estrecha, asociada a todos los estigmas de la MCHII. La reparación prenatal de la EBA ayuda a entender este mecanismo. La hidrocefalia inicialmente durante la gestación no está presente

en un grado significativo, pero se desarrolla progresivamente después del cierre postnatal de la placoda, ya que previene la fuga de LCR. Pero, al reparar la EBA prenatalmente, y se elimina el sitio de fuga de LCR, a menudo conduce a una dilatación ventricular acelerada después del cierre intrauterino. A lo anterior se suma la reversión de tronco que ocurre en fetos operados prenatalmente<sup>13</sup>. Así la teoría de Mc Lone suena coherente, es decir, una EBA es sinónimo de MCHII. Y es lo que está ampliamente aceptado y enseñado.

## Sin embargo, la excepción confirma la regla

Hay literatura que demuestra que la teoría de Mc Lone por si sola, no explicaría la génesis de la MCHII. Diversos estudios con imágenes fetales en RMN, ecografías y en vivo demuestran que no siempre una EBA se asocia a MCHII, e incluso, que una Espina Bífida Cerrada (EBC) en efecto si puede mostrarlos. Batty et al.<sup>5</sup>, encontró que el 23% (15/65) de los fetos de su serie con EBA no mostraron MCHII en la RMN. Rethmann et al.<sup>6</sup>, evaluó 27 casos de EBA y afirmaron que no todos los defectos abiertos están asociados con MCHII. Hüslér et al.<sup>7</sup>, analizó 16 fetos mediante ultrasonido y RMN; encontró que cuatro fetos con EBC desarrollaron herniación del rombencéfalo durante el embarazo. Estos casos tenían un complejo OEIS y/o un saco de mielocistocele grande, es decir, lesiones con piel funcional. En nuestra serie de 42 pacientes con EBA, una niña con un OIES portadora de un megasaco enorme con piel funcional presentó una MCHII clara<sup>8</sup>. Por lo tanto, se podría hipotetizar que una EBC con un gran depósito de LCR, es decir, un meningocele, mielocistocele o complejo OIES de gran tamaño, con piel funcional, puede inducir de alguna manera una oclusión disfuncional del tubo neural temporal, en el contexto de la hipótesis de McLone sobre la génesis de la MCHII<sup>9</sup>. Por otro lado, la Mielosquisis Dorsal Limite (MDL) que también se considera una EBC, Russell et al.<sup>9</sup>, reportó un caso de MDL que presentó ventriculomegalia bilateral moderada junto a un desplazamiento hacia caudal del cerebelo, sugerente de MCHII. Un estudio retrospectivo de MDL publicado por Pang et al., observó cinco casos con MCHII y seis casos con HCF de los 51 casos de MDL estudiados<sup>10</sup>. En la biología siempre hay excepciones, tal como lo muestra nuestra serie con cinco de siete casos reportados con presencia de estigmas de MCHII, tres casos con ventriculomegalia y uno requiriendo

### Correspondencia a:

José Miguel Müller R.  
jmmullerr@gmail.com

shunt<sup>11</sup>. Esto sugiere que la falta de defecto cutáneo no es estrictamente necesaria para inducir una MCHII, sino que su génesis radica tal vez en el grado de maloclusión del tubo neural y probablemente en la duración de su exposición durante el desarrollo. Estos resultados nos obligan a replantear la teoría expuesta por Mc Lone et al., sobre la génesis de la MCHII, donde ésta podría presentarse también en lesiones disráficas cerradas<sup>11</sup>.

Se requiere más investigación para determinar el mecanismo implicado en la oclusión/distensión fisiológica del neurocele. Hay evidencia que sugiere firmemente que el principal factor determinante en el desarrollo de la MCHII sería la presión hidrostática, donde una baja presión no logra transmitir la señalización necesaria para inducir la oclusión temporal del neurocele. Algunas incógnitas son el volumen crítico o la presión hidrostática del LCR necesaria para generar, o no, este fallo durante la embriogénesis, y el mecanismo por el cual la presión del LCR se traduce en las células neuroepiteliales para dar lugar a alguna manifestación del espectro de la MCHII. Resulta tentador especular que la mecanotransducción por cilios primarios en las células neuroepiteliales, que conlleva cambios en la expresión de proteínas de unión celular, podría estar implicada<sup>9</sup>.

## Referencias

1. Developmental biology / Scott F. Gilbert- 9th ed., 2010, pg 335-340.
2. M E Desmond. Description of the occlusion of the spinal cord lumen in early human embryos. *Anat Rec.* 1982 Sep;204(1):89-93. doi: 10.1002/ar.1092040112.PMID: 7149285 DOI: 10.1002/ar.1092040112
3. Martin Catala. Development of the Cerebrospinal Fluid Pathways during Embryonic and Fetal Life in Humans. Pg 7-11, Published in *Pediatric Hydrocephalus* 23 October 2018. DOI:10.1007/978-88-470-2121-1\_2Corpus ID: 82132193
4. McLone DG, Knepper PA. The cause of Chiari II malformation: a unified theory. *Pediatr Neurosci.* 1989;15(1):1-12. DOI: 10.1159/000120432.
5. Batty R, Vitta L, Whitby EH, Griffiths PD. Is there a causal relationship between open spinal dysraphism and Chiari II deformity? *Neurosurgery.* 2012;70(4):890-9. doi: 10.1227/NEU.0b013e318237a6c1.
6. Rethmann C, Scheer I, Meuli M, Mazzone L, Moehrlen U, Kellenberger CJ. Evolution of posterior fossa and brain morphology after in utero repair of open neural tube defects assessed by MRI. *Eur Radiol.* 2017;27(11):4571-80. doi: 10.1007/s00330-017-4807-y
7. Hüsler MR, Danzer E, Johnson MP, Bebbington M, Sutton L, Adzick NS, et al. Prenatal diagnosis and postnatal outcome of fetal spinal defects without Arnold-Chiari II malformation. *Prenat Diagn.* 2009;29(11):1050-7. DOI: 10.1002/pd.2348
8. Müller JM, Corral Sereño E, Jimenez A, et al. Differences between Myeloschisis and Myelomeningocele in Patients Undergoing Prenatal Repair of Open Spina Bifida. *Fetal Diagn Ther* 2024; 1-10.
9. Russell NE, Chalouhi GE, DiRocco F, et al. Not all large neural tube defects have a poor prognosis: a case of prenatally diagnosed limited dorsal myeloschisis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2013; 42: 238-239.
10. Pang D, Zovickian J, Oviedo A, et al. Limited Dorsal Myeloschisis: A Distinctive Clinicopathological Entity. *Neurosurgery* 2010; 67: 1555-1580.
11. Müller JM. Sacular Limited Dorsal Myeloschisis: A New Indication for Prenatal Surgery? Case Series and Scoping Review. *Fetal Diagn Ther*, DOI: 10.1159/000551526
12. M E Desmond .Brain expansion in the chick embryo initiated by experimentally produced occlusion of the spinal neurocoel. *Anat Rec* 2002 Oct 1;268(2):147-59. DOI: 10.1002/ar.10146.
13. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011;364(11):993-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1014379.