

Neuralrörsdefekter – introduktion

Daniel Nilsson

Anläggningsrubbningsar av neuralröret kan leda till ett stort antal olika missbildningar, neuralrörsdefekter, på engelska ”neural tube defects” (NTD). Den engelska förkortningen används här, liksom i Socialstyrelsens rapporter om fosterskador. Missbildningarna kan variera i omfattning och hur symtomgivande de är, från stora, öppna defekter som anencephali eller myelomeningocele (MMC, ryggmärgsbråck) med omfattande neurologiska skador till spinala lipom, dermalsinus eller defekter i kotbågarna med helt normal neurologisk funktion.

För att förstå hur NTD uppstår och hur vi bäst kan diagnostisera och behandla personer med dessa tillstånd ges här en kort bakgrund till NTD med historik, embryologi, epidemiologi, klassifikation och översiktligt om neurokirurgisk behandling.

Historik

Man har funnit vuxna skelett med tecken till MMC som är 12 000 år gamla, vilket visar att det finns personer som föds med MMC som överlever utan modern behandling. Från 1500-talet finns detaljerade beskrivningar av MMC med det första försöket till behandling 1610 av Peter van Forest och teckningar av Peter Tulpius från 1641. Morgagni beskrev sambandet mellan MMC och hydrocefalus 1769, nästan 200 år innan de första shuntarna för avlastning av hydrocefalus började användas. Under 1800-talet och första halvan av 1900-talet gjordes behandlingsförsök av MMC med bland annat punktion eller ligatur av bråcket, men avsaknaden av antiseptik, antibiotika och behandling för hydrocefalus gjorde att de flesta med MMC dog. På de flesta håll i världen var inställningen till behandling av MMC nihilistisk och majoriteten av barnen dog tidigt. Så sent som på 1970-talet hade man på kriterier för vilka som inte skulle opereras med primär slutning (Lorber 1974). Med modern behandling där bråcket sluts inom kort efter födseln och med tidig behandling av hydrocefalus överlever mer än 95% till vuxen ålder. Det är dock värt att komma ihåg att av alla barn som föds i världen med MMC så är det fortfarande en betydande andel som inte har tillgång till modern sjukvård och som dör i meningit. I till exempel Etiopien, där incidensen av MMC är ca 100 gånger högre än i Sverige, så kommer endast ett fåtal av barnen till operation med slutning av

bråcket, och då ofta efter 1–2 års ålder (Berihu, Welderufael et al. 2018, Dixon, Kancherla et al. 2019).

Embryologi

Efter befruktningen implanteras embryot i livmoderväggen och utvecklas till en avlång platta med tre cellager med olika differentiering. De tre cellagren kallas ektoderm (det yttigaste), endoderm (det inre lagret) och mesoderm (mittemellan). Kring dag 18 efter befruktningen börjar en del av ektodermet - neuroektodermet - att vecka sig inåt och inom 4–5 dagar bildas ett rör som är grunden till nervsystemet – neuralröret. Denna process kallas *primär neurulering* (eng primary neurulation) (Catala, Özek et al. 2008) (Fig 1).

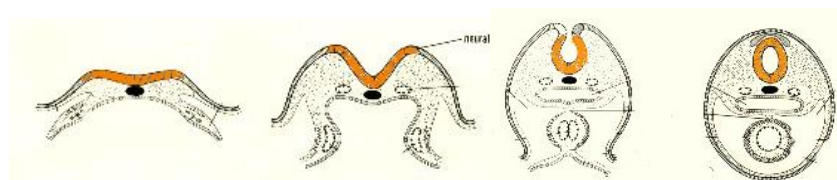


Fig 1. Slutning av neuralröret

Defekter i den primära neuruleringen kan ge upphov till flera typer av NTD, dels öppna defekter utan hudtäckning, bland annat MMC (bråcksäck med ryggmärg + meninger), myeloschisis (utebliven slutning av ryggmärgen utan bråcksäck), och anencefali (McComb 2015). Även en mildare form av slutet MMC, limited dorsal myeloschisis (Catala, Özek et al. 2008, Pang, Zovickian et al. 2010, Pang, Zovickian et al. 2013), dermalsinus och en del spinala lipom härrör sannolikt från defekter i primär neurulering.

Den mest kaudala delen av embryot anläggs på ett annat sätt. Där utvecklas en s k ”tail bud” som är en cellansamling som består av komponenter från både ekto-, meso- och endoderm. Exempelvis har man visat att om man tar denna tail bud från en vaktel och för över till en kyckling i samma stadie i fosterutvecklingen, så får man en kyckling med en komplett vaktelsvans (Catala, Özek et al. 2008). Denna process kommer kring dag 30–34 i fosterutvecklingen och kallas *sekundär neurulering* (eng secondary neurulation). Defekter i

detta steg i fosterutvecklingen leder bland annat till lumbosakrala lipom, terminalt myelocystocele och olika kaudala regressionssyndrom där NTD är en del av missbildningen, associerad med muskuloskeletala och ofta urogenitala och/eller tarmmissbildningar (Pang, Zovickian et al. 2012, 2017, Pang 2019). Currarinos syndrom (sakral dys/agenesi, presakral förändring (anteriort meningocele/teratom) samt anal stenosis/megacolon) är ett exempel på en sådan missbildning som omfattar flera olika element i den sekundära neuruleringen. Det sker även en så kallad "*junctional neurulation*" som förenar den rostrala delen som anläggs genom primär neurulering med den kaudala som anläggs med sekundär neurulering. Kotor och diskar anläggs från en del av mesodermet respektive från notochord, en embryonal struktur med mesodermalt ursprung som är viktig för den primära neuruleringen. Anläggningsrubbingar här kan bland annat leda till kotmissbildningar, bentagg/fibröst stråk som klyver ryggmärgen (split cord malformation typ I och II, även kallat diastematomyeli) och avsaknad av spinalutskott och eller kotbågar (Catala, Özek et al. 2008).

Nivån på ryggmärgen i förhållande till kotorna förändras under fosterutvecklingen. I tolfte gestationsveckan är conus på nivå S4, men genom att kotorna växer mer än ryggmärgen så förskjuts conus kraniellt, och vid födseln är conus normalt i nivå L2-L3. Ett bindvävsstråk, filum terminale, är en embryonal rest som löper från conusspetsen till botten på durasäcken. Filum terminale är ofta förtjockad och fettinlagrad vid fjättrad, lågt sittande ryggmärg, antingen som isolerad missbildning eller som en del i annan NTD. Vid NTD slutar ofta conus nedanför L3 då den är fjättrad till nivån där NTD finns, så kallad fjättrad ryggmärg (eng tethered cord). Fjättring kan leda till symptom relaterat till dragning i ryggmärg och nervrötter senare i livet då barnet växer, men även hos vuxna.

Encefalocele är en hud- eller slemhinnetäckt (vid nasofrontal lokalisation) bråcksäck som innehåller hjärnvävnad som oftast är dysplastisk. Om det bara är meninger som protruderar kallas de meningocele. De förekommer oftast occipitalt, men kan även förekomma nasalt, nasofrontalt (vanligare i Asien), frontalt eller parietalt. De uppkommer genom en defekt i slutningen av skallen, en mesodermal slutningsdefekt, och de uppstår efter att neuruleringen är avslutad.

Epidemiologi

Den exakta mekanismen för uppkomsten av NTD är inte klarlagd, men sannolikt rör det sig om multifaktoriella orsaker (kombination av genetiska faktorer och miljöfaktorer). I sällsynta fall ingår ryggmärgsbråck som del i ett syndrom med identifierad kromosomavvikelse (Chen 2007). Det föreligger också en viss familjär anhopning (Dupepe, Patel et al. 2017). Risken för en kvinna som tidigare fött ett barn med ryggmärgsbråck är flerfaldigt ökad. Vissa läkemedel som valproat och karbamazepin till gravida kvinnor ökar risken för att barnet får ryggmärgsbråck (Jentink, Dolk et al. 2010, Blotiere, Raguideau et al. 2019). Även andra riskfaktorer hos den gravida kvinnan har diskuterats, såsom diabetes mellitus (Liu, Evans et al. 2019). Folat spelar stor roll vid bildningen av neuralröret hos fostret under de första graviditetsveckorna (Balashova, Visina et al. 2018). Det finns ett samband mellan folatnivå i blod hos en gravid kvinna samt risk för ryggmärgsbråck. Högt intag av folsyra före och i anslutning till befruktningen skyddar mot uppkomsten av ryggmärgsbråck framför allt hos kvinnor i riskgruppen (som tidigare varit gravid med barn med ryggmärgsbråck) men även hos kvinnor i allmänhet. Folsyraberikning av mjölk, som införts i många länder men inte i Sverige, verkar bland annat ha minskat förekomsten av thorakala bråck (Bergman, Otten et al. 2016, Eldridge, Bandlamuri et al. 2018), medan det i andra länder inte tycks ha räckt för att minska förekomsten drastiskt (McDonnell, Delany et al. 2018).

I Socialstyrelsens rapport 2018 över fosterskador och kromosomavvikelser inkluderar NTD ryggmärgsbråck, encefalocele och anencefali (Socialstyrelsen 2018). Sedan 1999 finns även statistik över förekomsten hos foster vid avbrutna graviditeter (framför allt på grund av anencefali som inte är förenligt med liv). Sedan början på 1970-talet har antalet födda med NTD stadigt sjunkit fram till 2009, varefter siffran varit konstant med cirka 20 födda per år. Ytterligare drygt 40 graviditeter per år har avbrutits på grund av NTD hos barnet. Enligt registerdata från MMCUP, där samtliga födda 2007 och senare har registrerats, föddes mellan sju och sjutton barn med MMC/lipoMMC årligen i Sverige under åren 2010–19. I medeltal föddes 11,5 barn per år, varav 8 med öppna, ej hudtäckta bråck (www.mmcup.se). Observera dock att varken födelseregistret eller MMCUP inkluderar alla med hudtäckta NTD (se nedan). Minskningen i den officiella statistiken kan inte enbart tillskrivas prenataldiagnostiken. Folsyreanvändningen har sedan 1999 ökat markant hos gravida kvinnor i Sverige. Livsmedelsverket rekommenderar alla kvinnor att starta med folsyratillskott redan när graviditet planeras, eftersom detta kan minska risken för ryggmärgsbråck. Till de kvinnor som redan burit ett barn med ryggmärgsbråck är det extra viktigt med information om hög dos

folsyra profylax (se [Prenatal diagnostik. Utredning och handläggning](#) i de medicinska rekommendationerna). Det finns regionala skillnader i förekomsten i Sverige, men framför allt varierar förekomsten av NTD i olika delar i världen. Om detta kan tillskrivas genetiska faktorer eller nutritionsstatus med lågt folsyrintag hos gravida kvinnor är oklart.

Baserat på registerdata från 28 EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) register i Europa fann man ingen nedgång i prevalensen mellan 1991 och 2011 med cirka 9 per 10 000 levande födda (Khoshnood, Loane et al. 2015).

Förekomsten av andra typer av neuralrörsdefekter är inte känd och inte heller orsaker.

Klassifikation

Komplexiteten i nervsystemets embryologi gör att det kan uppstå ett stort antal olika varianter av NTD, och i princip är varje missbildning att betrakta som unik. Alla klassifikationer blir därför förenklingar. Ett sätt att indela som är kliniskt relevant är i icke hudtäckta respektive hudtäckta NTD (Fig 2) (Salih, Murshid et al. 2014) (McComb 2015). I figuren och i engelskspråkig litteratur används den alternativa termen spinal dysrafism ofta synonymt med spinala NTD. De hudtäckta NTD kan sedan delas upp i de med och utan subkutan utbuktning. De hudtäckta med subkutan utbuktning kan sedan klassificeras som enkla eller komplexa NTD. De icke-hudtäckta (öppna) och de hudtäckta med subkutan utbuktning är oftast kliniskt uppenbara och lätta att diagnostisera hos det nyfödda barnet, medan de hudtäckta utan subkutan utbuktning inte sällan upptäcks senare i livet. Hudtäckta NTD har ofta en hudmarkör, till exempel en hårtuss, pigmentfläck, ”burnt cigarette mark” som ger misstanke om underliggande missbildning.

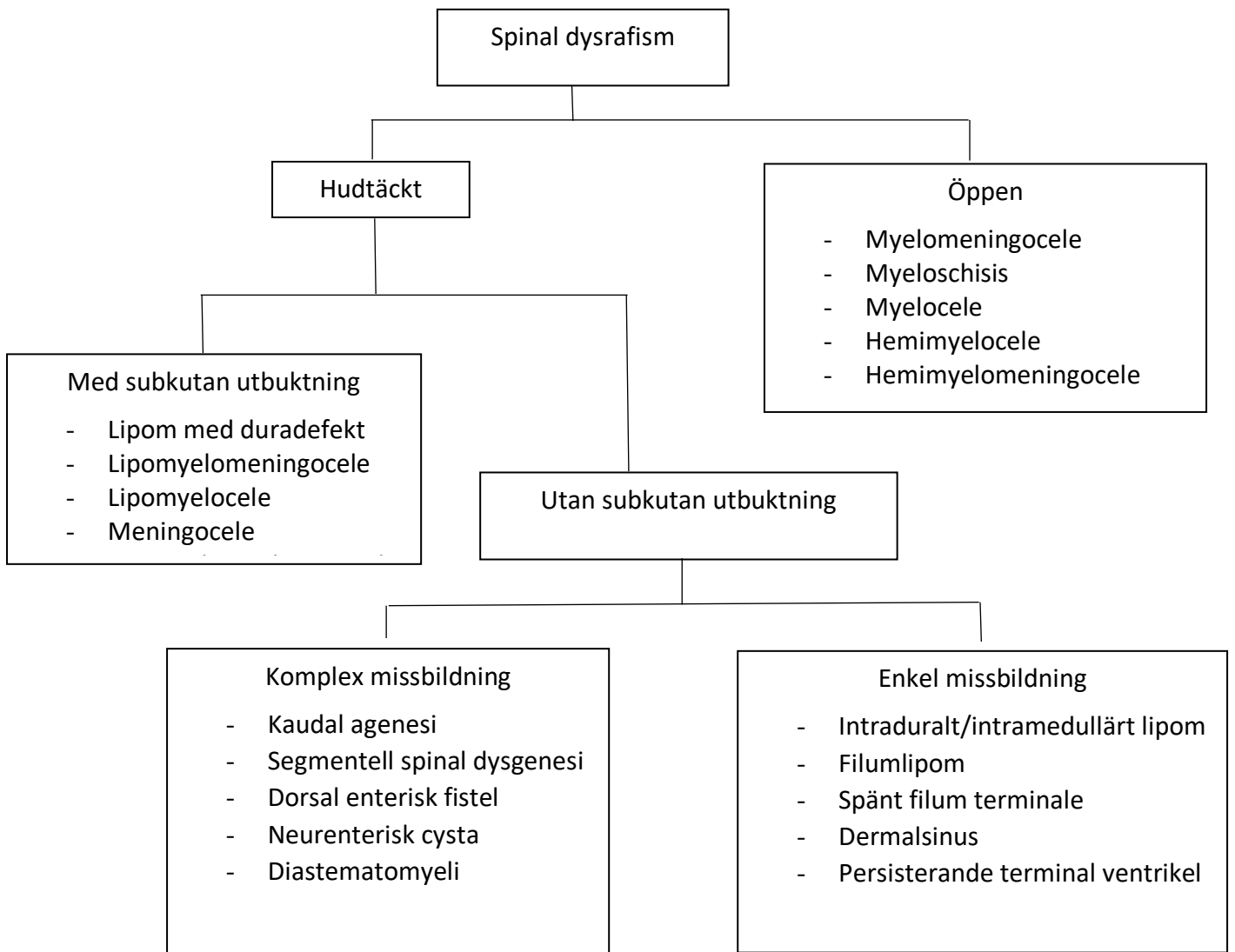


Fig 2 Klassifikation av spinala neuralrörsdefekter (modifierad efter Salih et al 2014)

I kvalitetsregistret MMCUP klassificeras tills vidare ej hudtäckta/öppna NTD och hudtäckta NTD med subkutan utbuktning som *ryggmärgsbråck*. I det neurokirurgiska operationsformuläret beskrivs utseendet av förändringen före primäroperationen. Övriga typer av spinala NTD benämns *annan ryggmärgsavvikelse* med en viss subgruppering. Det är svårt att få en enhetlig klassificering av de mer komplexa missbildningarna, och det har upptäckts nya typer av missbildningar som gör att klassifikationer ofta behöver uppdateras.

I engelskspråkig litteratur, liksom i ICD-10 används fortfarande diagnosen spina bifida, inte sällan synonymt med öppna ryggmärgsbråck.

Diagnostik

Diagnostiken av NTD är i många fall klinisk då missbildningen vid till exempel MMC är uppenbar. Beroende på typen av NTD är olika diagnostiska undersökningar aktuella. Ultraljud kan hos nyfödda påvisa lågt sittande ryggmärg/fjättring samt ibland påvisa dermalsinus med förbindelse inåt. Magnetkameraundersökning (MR) bör göras frikostigt om det finns misstanke om hudtäckt NTD, men är också av stort värde vid öppna NTD för att se på omfattningen av neuralrörsdefekten, eventuell NTD på annan nivå samt omfattning/grad av Chiari II vid MMC. För detaljer se kapitel om [Bilddiagnostik](#).

Behandling

Eftersom alla NTD är unika så måste alltid den kirurgiska behandlingen individualiseras, både efter missbildningens typ och barnets symtom och ålder. Behandlingen har olika syften vid olika missbildningar och i olika åldrar hos barnet. Vid MMC och öppna dermalsinus är det viktigaste att sluta NTD:n för att förhindra en intrathekal infektion. Vid fjättrad ryggmärg är syftet att lösa ryggmärgen från det som håller fast, exempelvis ett lipom eller förtjockat filum terminale. Avfjättring kan antingen göras då symtom uppstått och då så tidigt som möjligt för att undvika permanenta deficit eller rent profylaktiskt. Man måste alltid värdera risken för neurologisk försämring vid en operation mot risken för neurologisk försämring av fjättringen samtidigt som inte alla med fjättring får symtom. Alla avfjättringsoperationer bör göras under neurofysiologisk övervakning för att minimera risken för nerv- eller ryggmärgsskada. För en mer detaljerad beskrivning av operationsindikation och tekniker, se kapitlet om [Neurokirurgi](#) samt om [Tethered cord syndrome](#).

Referenser

(2017). "New classification of spinal lipomas based on embryonic stage." J Neurosurg Pediatr **19**(4): 428-439.

Balashova, O. A., O. Visina and L. N. Borodinsky (2018). "Folate action in nervous system development and disease." Dev Neurobiol **78**(4): 391-402.

Bergman, J. E., E. Otten, J. B. Verheij and H. E. de Walle (2016). "Folic acid supplementation influences the distribution of neural tube defect subtypes: A registry-based study." Reprod Toxicol **59**: 96-100.

Berihu, B. A., A. L. Welderufael, Y. Berhe, T. Magana, A. Mulugeta, S. Asfaw and K. Gebreselassie (2018). "High burden of neural tube defects in Tigray, Northern Ethiopia: Hospital-based study." PLoS One **13**(11): e0206212.

Blotiere, P. O., F. Raguideau, A. Weill, E. Elefant, I. Perthus, V. Goulet, F. Rouget, M. Zureik, J. Coste and R. Dray-Spira (2019). "Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs." Neurology **93**(2): e167-e180.

Catala, M., M. Özek, G. Cinalli and W. Maixner (2008). Embryology Applied to Neural Tube Defects (NTDs): 19-42.

Chen, C. P. (2007). "Chromosomal abnormalities associated with neural tube defects (II): partial aneuploidy." Taiwan J Obstet Gynecol **46**(4): 336-351.

Dixon, M., V. Kancharla, T. Magana, A. Mulugeta and G. P. Oakley, Jr. (2019). "High potential for reducing folic acid-preventable spina bifida and anencephaly, and related stillbirth and child mortality, in Ethiopia." Birth Defects Res **111**(19): 1513-1519.

Dupepe, E. B., D. M. Patel, B. G. Rocque, B. Hopson, A. A. Arynchyna, E. R. Bishop and J. P. Blount (2017). "Surveillance survey of family history in children with neural tube defects." J Neurosurg Pediatr **19**(6): 690-695.

Eldridge, C., S. Bandlamuri, J. G. Andrews, M. K. Galindo, D. Contreras, T. J. Flood and S. Rice (2018). "Postfolate spina bifida lesion level change." Birth Defects Res **110**(11): 949-955.

Jentink, J., H. Dolk, M. A. Loane, J. K. Morris, D. Wellesley, E. Garne, L. de Jong-van den Berg and E. A. S. W. Group (2010). "Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study." BMJ **341**: c6581.

Khoshnood, B., M. Loane, H. de Walle, L. Arriola, M. C. Addor, I. Barisic, J. Beres, F. Bianchi, C. Dias, E. Draper, E. Garne, M. Gatt, M. Haeusler, K. Klungsoyr, A. Latos-Bielenska, C. Lynch, B. McDonnell, V. Nelen, A. J. Neville, M. T. O'Mahony, A. Queisser-Luft, J. Rankin, A. Rissmann, A. Ritvanen, C. Rounding, A. Sipek, D. Tucker, C. Verellen-Dumoulin, D. Wellesley and H. Dolk

(2015). "Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study." BMJ **351**: h5949.

Liu, S., J. Evans, A. J. MacFarlane, C. V. Ananth, J. Little, M. S. Kramer and K. S. Joseph (2019). "Association of maternal risk factors with the recent rise of neural tube defects in Canada." Paediatr Perinat Epidemiol **33**(2): 145-153.

Lorber, J. (1974). "Spina bifida cystica. I. Incidence, causes and prevention." Midwife Health Visit **10**(12): 371-374.

McComb, J. G. (2015). "A practical clinical classification of spinal neural tube defects." Childs Nerv Syst **31**(10): 1641-1657.

McDonnell, R., V. Delany, M. T. O'Mahony, C. Lynch, A. McKeating, A. McKeating and M. J. Turner (2018). "An Audit of Neural Tube Defects in the Republic Of Ireland for 2012-2015." Ir Med J **111**(3): 712.

Pang, D. (2019). "Surgical management of complex spinal cord lipomas: how, why, and when to operate. A review." J Neurosurg Pediatr **23**(5): 537-556.

Pang, D., J. Zovickian, J. Y. Lee, G. S. Moes and K. C. Wang (2012). "Terminal myelocystocele: surgical observations and theory of embryogenesis." Neurosurgery **70**(6): 1383-1404; discussion 1404-1385.

Pang, D., J. Zovickian, A. Oviedo and G. S. Moes (2010). "Limited dorsal myeloschisis: a distinctive clinicopathological entity." Neurosurgery **67**(6): 1555-1579; discussion 1579-1580.

Pang, D., J. Zovickian, S. T. Wong, Y. J. Hou and G. S. Moes (2013). "Limited dorsal myeloschisis: a not-so-rare form of primary neurulation defect." Childs Nerv Syst **29**(9): 1459-1484.

Salih, M. A., W. R. Murshid and M. Z. Seidahmed (2014). "Classification, clinical features, and genetics of neural tube defects." Saudi Med J **35** **Suppl 1**: S5-S14.

Socialstyrelsen (2018). Fosterskador och kromosomavvikelser 2016. Socialstyrelsen. Sweden.

www.mmcup.se

Avsnittet om Epidemiologi ovan har reviderats av Ingrid Olsson. Fig 1 är tagen från det ursprungliga kapitlet som skrevs av Margareta Dahl och Lena Westbom.

Skicka gärna synpunkter och förbättringsförslag till redaktörerna/
ingrid.b.olsson@vgregion.se inför kommande revideringar.