

DISRAFISMOS CRANIANOS E ESPINHAIS

José Francisco M. Salomão

Setor de Neurocirurgia Pediátrica. Departamento de Cirurgia Pediátrica. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. Fundação Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Marcelo Pousa

Setor de Neurocirurgia Pediátrica. Departamento de Cirurgia Pediátrica. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. Fundação Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Antonio Rosa Bellas

Setor de Neurocirurgia Pediátrica. Departamento de Cirurgia Pediátrica. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. Fundação Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Corresponding author: jfsalomao@iff.fiocruz.br

RESUMO

Os autores fazem considerações a propósito das diversas formas de disrafismos cranianos e espiniais. Eles salientam que os chamados disrafismos abertos são os que tem o pior prognóstico e que a profilaxia com ácido fólico pode reduzir significativamente sua incidência. Eles também mostram que os disrafismos espiniais fechados tem melhor prognóstico e que a cirurgia profilática pode evitar progressão neurológica e danos irreversíveis ao sistema nervoso central.

Palavras-chave: Defeitos do tubo neural; Disrafismos espiniais fechados; Lipomas do cone medular; Agenesia sacral.

CRANIAL AND SPINAL DYSRAPHISMS**ABSTRACT**

This article analyzes the different forms of cranial and spinal dysraphism. The authors stress that the so-called open dysraphism have the worst prognosis and that prophylaxis with folic acid can reduce its incidence significantly. They also show that the closed or occult spinal dysraphisms have a better prognosis and that prophylactic surgery can prevent progression to irreversible neurological damage.

Keywords: Neural tube defects; Closed spinal dysraphism; Spinal cone lipomas; Sacral agenesis.

INTRODUÇÃO

O termo disrafismo deriva dos vocábulos gregos *dys* + *rhapḗ*, que significam fusão incompleta ou fechamento defeituoso da região dorsal mediana do embrião. Esses defeitos comprometem o ectoderma cutâneo, ectoderma neural, mesoderma e por vezes o endoderma, resultando em inúmeras malformações congênicas que variam em grau de severidade. As

malformações congênitas que acometem a coluna vertebral são de maneira geral referidas como espinha bífida, enquanto que as cranianas, que incluem a anencefalia, suas variações e algumas formas mais raras, são chamadas crânio bífido. A maioria dos defeitos espinhais tem como resultado o ancoramento medular, definido como a fixação da medula espinal a estruturas rígidas que impedem sua ascensão fisiológica. O estiramento da medula decorrente do ancoramento provoca disfunção medular atribuída a comprometimento dos mecanismos de oxidação e redução, que se processam nos citocromos a, a₃, conforme demonstrado por Yamada.⁽¹⁾ O acometimento do sistema nervoso, perceptível ou não por ocasião do nascimento, pode evoluir progressivamente ao longo de meses ou anos e tornar-se irreversível.

EMBRIOLOGIA

A organização do tubo neural dos vertebrados compreende três estágios embrionários: a gastrulação, a neurulação primária e a neurulação secundária. A gastrulação é a formação do embrião trilaminar, ou gástrula e, nesta fase, desenvolvem-se o mesoderma e a notocorda, indutora de todo o processo de neurulação. Segue-se a neurulação primária, durante a qual ocorre uma série de flexões e dobras da placa neural, cujos bordos se apõem e se fundem na linha média dorsal para formar o tubo neural primário. A configuração dorso-ventral do tubo neural é mediada por sinais emanados do notocorda e que incluem, dentre outras, a proteína Sonic Hedgehog (Shh) e sua antagonista Wnt.⁽²⁾

De acordo com a teoria tradicional, o fechamento do tubo neural iniciaria no nível da vesícula rombencefálica, progredindo como um zíper em sentidos rostral e caudal. As extremidades do tubo neural, chamadas neuroporos, seriam as últimas a fechar e aí se desenvolveriam os defeitos do fechamento do tubo neural (DTN). Este modelo tem sido contestado e diversas ondas de oclusão, com múltiplos neuroporos têm sido propostas, o que explicaria a existência de malformações múltiplas e defeitos distantes dos neuroporos classicamente descritos.⁽³⁾

A neurulação secundária segue-se ao fechamento do tubo neural, com células mesenquimais indiferenciadas se desenvolvendo caudais ao neuroporo posterior, quando o embrião já está totalmente recoberto por epiderme. A massa celular caudal, também conhecida como eminência caudal, une-se ao tubo neural primário no nível da segunda vértebra sacra do embrião. Essa massa sólida sofre inúmeras cavitações que coalescem e

formam o chamado ventrículo terminal, que involui no 52º dia pós-ovulação. Os seus resquícios originarão o cone medular e o filamento terminal, em um processo chamado de regressão caudal ou degeneração retrogressiva.

O espectro dos DTN é muito amplo e entre as formas mais graves estão as lesões abertas do neuroporo rostral, como a anencefalia. Dentre as menos agressivas estão alguns dos chamados disrafismos espinhais ocultos.

CLASSIFICAÇÃO

Os disrafismos podem ser divididos em cranianos e espinhais, podendo eventualmente acometer ambos os compartimentos, como na cranioraquisque. Estes podem também ser classificados em abertos ou fechados (ocultos), dependendo da exposição ou não de tecido neural. Podem ainda ser agrupados de acordo com a fase do desenvolvimento embrionário, em defeitos da gastrulação, da neurulação primária e da neurulação secundária.

INCIDÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA

Os disrafismos cranianos e espinhais variam de 0,2 a 10 ocorrências por mil nascidos vivos, dependendo da região onde foi obtida a amostra.⁽⁴⁾ Dentre todos, a anencefalia e a mielomeningocele são as mais comuns, correspondendo a 40% e 50% de todos os casos, respectivamente.⁽⁵⁾ O risco de recidiva do defeito é de 5%, podendo triplicar em gestações subsequentes.⁽⁶⁾ Esta estimativa pode ser reduzida com mudança dos hábitos dietéticos e suplementação dietética pré-concepcional com ácido fólico. É importante ressaltar que a ingestão de ácido fólico não tem nenhum efeito sobre os chamados disrafismos fechados.

ETIOLOGIA

Os disrafismos abertos são multifatoriais, coexistindo causas genéticas e ambientais em proporções não determinadas. Essas podem incluir, além de alterações no metabolismo dos folatos, a ingestão de medicamentos teratogênicos como carbamazepina e ácido valpróico, doenças como diabetes mellitus gestacional e gravidez adolescente, dentre outros.⁽⁷⁾

No Brasil, houve expressiva redução dos casos de DTN após a introdução de ácido fólico nas farinhas de trigo e mandioca comercializadas.⁽⁸⁾ A recomendação para uso do ácido

fólico por mulheres férteis e capazes de procriar, apenas há poucos anos vem sendo adotada em nosso país.

DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

O diagnóstico de DTN pode ser estabelecido por ultrassonografia gestacional (USG) de rotina a partir do primeiro trimestre de gestação.⁽⁹⁾ Nas mielomeningoceles, a USG é capaz de detectar a presença de espinha bífida cística e hidrocefalia além de alterações peculiares do crânio fetal, como o sinal do limão e alterações cerebelares relacionadas à malformação de Chiari do tipo II (MCh II).⁽⁹⁾

Níveis elevados de alfa-fetoproteína e beta-HCG podem ser detectados no sangue e no líquido amniótico de gestantes portadoras de defeitos abertos. Esses, quando associados a exames de imagem, permitem reconhecer até 99% dos casos de anencefalia.⁽¹⁰⁾ Os disrafismos espinais fechados, ou ocultos, raramente tem diagnóstico pré-natal, explicável por serem recobertos por pele íntegra. Imagens por ressonância nuclear magnética (RNM) também podem ser obtidas antes do parto, porém ainda não se confirmou sua superioridade como alternativa à USG, devendo ser reservada à complementação diagnóstica em casos específicos.

DISRAFISMOS CRANIANOS

A anencefalia é caracterizada por falha no revestimento craniano com exposição do tecido neural que, durante a vida intrauterina, sofre a ação do líquido amniótico. Embora possa haver algum desenvolvimento cerebral, ocorre uma destruição progressiva do mesmo, com subsequente hemorragia e fibrose, originando uma massa neuroglial amorfa desprovida de qualquer funcionalidade. A anencefalia representa 40% de todos os disrafismos, acometendo preferencialmente o sexo feminino.⁽⁵⁾ A extensão da lesão óssea permite a distinção entre os dois tipos mais comuns; a meroacrania e a holoacrania. Na primeira, há acometimento da porção rostral do cérebro e calvária e os recém-nascidos podem ter alguns reflexos primitivos, sobrevivendo dias ou semanas.⁽⁷⁾ Na holoacrania, há acometimento da porção posterior do cérebro e calvária. Várias estruturas do sistema nervoso, incluindo o diencéfalo, nervos ópticos, cerebelo e tronco encefálico também podem estar malformados. Aproximadamente 33% dos fetos com anencefalia possuem malformações em outros órgãos e

o sistema cardiovascular é o mais acometido. O diagnóstico pré-natal é estabelecido por USG, sendo mais acurado entre o segundo e terceiro trimestre de gestação, quando é possível observar a ausência da calvária acima das órbitas proeminentes.⁽⁹⁾

A cranioraquisquise é um raro defeito da neurulação primária no qual o tubo neural permanece aberto em toda a sua extensão (Figura 1). Geralmente resulta em aborto espontâneo ou natimortos.⁽¹¹⁾ A iniencefalia é frequentemente incluída dentre os disrafismos, porém sua patogênese ainda não é bem compreendida. Trata-se de um defeito grave da região cervical, onde arcos neurais bífidos se associam a hiperextensão do crânio e hipoplasia da escama occipital. Há também encurtamento do pescoço.⁽¹²⁾ Na maioria dos casos a medula é malformada. A iniencefalia costuma associar-se à anencefalia, resultando em natimortos.

Figura 1- Cranioraquisquise.



As encefaloceles, muitas vezes descritas como crânio bífido, têm origem embrionária controvertida. São protrusões de elementos intracranianos através de defeitos da calvária ou da base do crânio. Essas protrusões podem ser epitelizadas ou não, e conter meninges, líquido cefalorraquidiano (LCR) e encéfalo em proporções variadas. Teorias mais modernas acreditam que haja um defeito na separação entre o neuroectoderma e o tecido de revestimento, comprometendo a interposição do mesoderma, responsável pela formação do crânio, levando a herniação secundária das meninges e tecido cerebral através da falha de ossificação.⁽¹³⁾ Essas anomalias podem ser classificadas de acordo com o conteúdo, com a localização da protrusão e com a localização do defeito craniano. Correspondem a

aproximadamente 10% dos DTN, caso assim consideradas.⁽⁵⁾ Tomografia computadorizada (TC) e RNM são importantes para o diagnóstico e planejamento cirúrgico. O estudo dos vasos intracranianos, principalmente das veias, pode revelar importantes malformações, como persistência de seios venosos embrionários. O momento ideal para o tratamento cirúrgico é definido pelas características da lesão, que devem ser corrigidas precocemente quando houver presença de hemorragia, fístula liquórica ou exposição do tecido neural.

Disrafismos espinhais abertos

A mielomeningocele (MM) é a forma mais comum de disrafismos espinal aberto. Ela é mais comum na região lombar e há discreto predomínio do sexo feminino. Sua principal característica é a porção aberta do tubo neural, denominada placódio ou placa neural, envolta por aracnóide e fixada a tecido epitelial displásico. As raízes emergem anteriormente, sendo as sensitivas mais lateralizadas que as motoras. A MM pode se associar a outros disrafismos e também à hidrocefalia, presente em até 80% dos casos, e a anomalias de outros estágios do desenvolvimento embrionário, além daquelas que compõem o espectro da MCh II. O tratamento cirúrgico tem como objetivo a reparação das barreiras anatômicas, a preservação funcional e a prevenção do ancoramento medular. A cirurgia deve ser realizada com a maior brevidade possível. O tratamento da hidrocefalia pode ser concomitante à correção do defeito.⁽¹⁴⁾ É importante ressaltar que apesar da baixa mortalidade cirúrgica, as comorbidades persistem ao longo da vida dos pacientes, o que reforça a necessidade de acompanhamento multidisciplinar.

DISRAFISMOS ESPINHAIS FECHADOS OU OCULTOS

Os disrafismos espinais ocultos compreendem um heterogêneo grupo de lesões, cuja incidência anda não é bem conhecida. Suas manifestações podem ser insidiosas e a expressão clínica, muito discreta. Estigmas cutâneos de linha média estão presentes em mais da metade dos casos. As assinaturas cutâneas mais comuns são lipomas, desvios do sulco glúteo, pele displásica, verrucosidades, hipertricose, hemangiomas, crateras, apêndices cutâneos e nevo pigmentar. O diagnóstico é estabelecido por imagens, principalmente a RNM e TC. Os sinais e sintomas são, em sua maioria, decorrentes de ancoramento medular. Dores, infecções urinárias de repetição, úlcera tróficas em pés e deformidades neuro-ortopédicas, como pé torto e escoliose, são frequentemente observadas. Disrafismos espinais ocultos são relacionados aos diversos estágios da formação do sistema nervoso.

Defeitos da gastrulação: De acordo com Pang e cols. durante a gastrulação, os precursores do notocorda, ao invés de se fundirem, permanecem separados e se desenvolvem independentemente por variável extensão, induzindo a formação de duas hemi-medulas.⁽¹⁵⁾ O canal espinal pode estar alargado e associado a vários defeitos de segmentação, tais como: hemivértebras, vértebras em borboleta, Síndrome de Klippel-Feil e outras. O espaço interposto entre as hemi-medulas é preenchido por células pluripotenciais que podem originar de tecidos oriundos das três camadas primitivas, inclusive de estruturas intestinais que originariam os chamados cistos neuroentéricos.⁽¹⁵⁾

As MMF correspondem a 3,8% dos disrafismos espinhais fechados.⁽¹⁶⁾ A MMF do tipo I é a diastematomielia e a do tipo II corresponde à diplomielia.⁽¹⁵⁾ Na MMF I há dois sacos durais, contendo cada um uma metade da medula espinal, separadas por uma trave óssea. Na MMF II há duas hemi-medulas contidas em um único estojo dural, separadas por uma trave fibrosa. A sintomatologia é relacionada a medula ancorada, dores e escoliose. A principal assinatura cutânea é a hipertricose.⁽¹⁶⁾

Os cistos neuroentéricos se apresentam com síndrome de compressão medular associada a espinha bífida anterior ou posterior em até 50% dos casos.⁽¹⁶⁾ A RNM mostra um cisto com alto conteúdo protéico com sinal discretamente hiperintenso nas seqüências T1 e T2. Os cistos são revestidos por epitélio de origem endodérmica, e são vistos mais frequentemente na região cervical ou cervico-torácica, anteriormente à medula espinal. O tratamento cirúrgico é a ressecção da lesão.

Defeitos da neurulação primária: Os disrafismos espinais ocultos oriundos deste período embrionário decorrem de lesões focais e segmentares consequentes à disjunção prematura ou à disjunção incompleta do tubo neural, que, por vezes ocorrem simultaneamente.⁽¹⁷⁾

Os lipomas do cone medular são exemplo de malformações relacionadas à disjunção prematura. Neste caso, células mesenquimais indiferenciadas se insinuam pelo ponto de separação entre o ectoderma cutâneo e a placa neural e se diferenciam em células gordurosas quando em contato com o placódio neural. Os lipomas do cone medular são disrafismos espinais acompanhados de massas adiposas subcutâneas (Figura 2).

Figura 2 - Disrafismo espinhal fechado.



Pang define três tipos de lipomas, considerando as relações entre o cone medular e a massa gordurosa: no tipo dorsal, a lesão se adere à face posterior da medula, poupando a porção distal do cone e as raízes nervosas; no tipo transicional, a adesão rostral é idêntica à dos lipomas dorsais, mas a porção caudal mergulha obliquamente e envolve a extremidade do cone medular, mantendo as raízes nervosas ventral e lateralmente ao mesmo. O chamado lipoma caótico tem uma implantação semelhante às duas formas anteriores na sua face posterior e rostral mas, na porção caudal envolve as estruturas neurais na face ventral, onde os planos são mal definidos.⁽¹⁷⁾

Quando os pacientes são sintomáticos, não há dúvidas quanto à indicação cirúrgica. No entanto, a intervenção cirúrgica é contestada por alguns autores quando os pacientes são assintomáticos.⁽¹⁸⁾ As evidências de que mais de 40% das lesões progridem ao longo de 10 anos de observação, parece ser um argumento bastante forte para justificar a indicação cirúrgica em pacientes assintomáticos.⁽¹⁷⁾

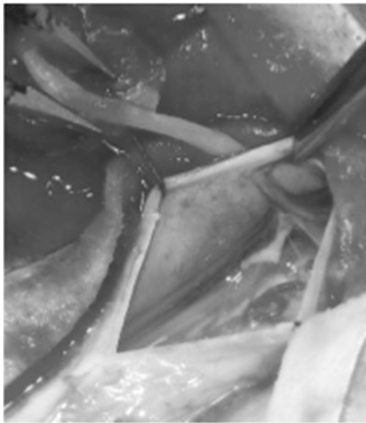
As fístulas neuroectodérmicas (FNE) ou seios dérmicos são exemplos de malformações da disjunção incompleta entre os ectodermas cutâneo e neural, onde se estabelece uma continuidade entre a epiderme e o interior do canal espinal.⁽¹⁹⁾ Essas malformações devem ser diferenciadas das fossetas sacrococcígeas simples, que são depressões cutâneas no sulco interglúteo e que não tem indicação cirúrgica.

A estrutura histológica das FNE mostra que suas paredes são revestidas por remanescentes do epitélio cutâneo. Assinaturas cutâneas como tufo de pelos ou orifícios através dos quais há drenagem de LCR ou secreções sero-purulentas são frequente observados. Um grande percentual de casos associa-se a cistos dermóides e epidermóides. As formas de apresentação clínicas são diversas, podendo incluir meningites de repetição, abscessos e empiemas intra-raquidianos, além de sinais e sintomas relacionados à medula

ancorada. Por RNM pode se identificar o trajeto subcutâneo, geralmente orientado em sentido rostral, associado a cistos dermóides, epidermóides e a medula ancorada. O tratamento deve ser instituído tão logo o diagnóstico seja estabelecido.

Um peculiar tipo de defeitos da disjunção incompleta é a chamada mielosquise dorsal limitada (MDL). Pang e colaboradores assim denominaram lesões até então mal compreendidas e rotuladas sob diversas denominações. As MDL podem ser não saculares ou saculares. As últimas podem ser confundidas com meningoceles e até mesmo com mielomeningoceles. As não saculares se apresentam com assinaturas cutâneas como crateras, hemangiomas, hipertricrose e nevos melanóticos, sem solução de continuidade da pele, que pode ser recoberta apenas por epitélio escamoso muito fino, assemelhado a uma queimadura de cigarro.⁽²⁰⁾ As saculares costumam ter o domo revestido por epitélio escamoso ou cicatricial, sem placódio neural e sem comunicação com o exterior. Caracteristicamente, uma haste fibrovascular conecta as paredes do cisto ou a base da lesão cutânea ao tecido nervoso, ancorando a medula (Figura 3).

Figura 3- Haste fibrovascular penetrando a dura-máter e ancorando o cone medular.



Os pacientes são, na maioria das vezes, assintomáticos ou oligosintomáticos. A natureza progressiva dessas lesões faz com que o tratamento cirúrgico seja indicado e o mesmo consiste em secção da haste próximo à sua implantação no tecido nervoso.⁽²¹⁾

Os apêndices neuroectodérmicos, também conhecidos como “cauda humana”, são raras e curiosas malformações, representadas por uma estrutura apendicular mediana revestida por pele íntegra, geralmente na região lombo-sacro e quase que invariavelmente associada a um lipoma em sua base, geralmente contínuo com o canal espinal.⁽²²⁾ Apesar de serem por

alguns relacionadas à persistência de caudas vestigiais,⁽²³⁾ tais apêndices são estigmas cutâneos de outras formas de disrafismos, geralmente lipomas do cone medular.

Defeitos da neurulação secundária: As principais anomalias da neurulação secundária são relacionadas ao filamento terminal e podem se apresentar como fibrolipomas, ou como filamento terminal curto ou espessado, considerando-se no último caso, um diâmetro superior a 3 mm. As anomalias do filamento terminal são muitas vezes assintomáticas e, por vezes, achados incidentais em adultos submetidos a investigação da coluna lombar. O tratamento consiste na secção do filo, preconizada também em pacientes assintomáticos, por se tratar de um ato operatório relativamente simples e de baixa morbidade.

As síndromes relacionadas à agenesia caudal podem representar até 16% dos disrafismos fechados e abrangem várias anomalias, muitas vezes relacionadas ao diabetes materno. Agenesia caudal, regressão caudal e hipoplasia caudal, são aqui considerados sinônimos. Essas anomalias se relacionam à diferenciação retrogressiva da eminência caudal. A proximidade do tubo neural secundário com a cloaca primitiva pode resultar em malformações associadas do sistema urogenital e da porção inferior do trato intestinal. Assim sendo, alguns pacientes apresentam-se com o chamado complexo OEIS (onfalocele, extrofia de cloaca, anus imperfurado e deformidades espinais), outros com associação VATER (anomalias vertebrais, imperfuração anal, fístula tráqueo-esofágica e malformações renais ou radiais) e outras situações em que anomalias ano-retais são bastante frequentes. Pacientes com agenesia sacral exibem características como fenda ínglútea curta, glúteos achatados, cintura pélvica estreita e atrofia distal de membros inferiores em forma de “garrafa de champanhe invertida” (Figura 4).

Figura 4 - Tomografia computadorizada da coluna vertebral mostrando agenesia de vértebras lombares inferiores e de peças sacras.



Deformidades dos pés são frequentemente observados.⁽²⁴⁾ Bexiga neurogênica é observada em todos os pacientes. As anomalias vertebrais mais graves podem comprometer os segmentos inferiores da coluna torácica, enquanto que as formas mais brandas acometem unicamente o cóccix. Quanto maior o número de segmentos envolvidos e quanto mais alto o comprometimento vertebral, mais severos os sinais e sintomas.

O canal vertebral pode ser estreito por hiperostose ou estenose dural. Em alguns casos, o cone vertebral termina abruptamente, não se distinguindo a sua extremidade. Filamento terminal espessado, mielocistocele e lipomas transicionais podem ser encontrados em associação.⁽²⁴⁾ Por vezes, hidromielia terminal é observada, associada ou não a lipomas, representando a persistência do ventrículo terminal.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

O momento ideal para o tratamento dos disrafismos depende da forma de apresentação dos mesmos. Disrafismos abertos devem ser tratados o mais precocemente possível de modo a prevenir infecções e evitar maior comprometimento neurológico. Os resultados iniciais da correção intrauterina da MM sugerem que a hidrocefalia, a MCh II e o déficit motor possam ser revertidos ou atenuados.⁽²⁵⁾ No entanto trata-se de uma técnica ainda em evolução, com intercorrências maternas e fetais ainda não solucionadas e que deverá ser melhor avaliada a longo prazo. O tratamento mais tardio é reservado a pacientes com lesões totalmente fechadas, sem risco de ruptura iminente e também àqueles assintomáticos, principalmente quando as indicações cirúrgicas são controvertidas.

Há que se considerar o risco de deterioração neurológica tardia, principalmente durante os estirões de crescimento. Há também que se considerar que as sequelas decorrente da medula ancorada podem ser irreversíveis e provocar acentuado impacto na qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Yamada S, Zinke DE, Sanders DC. Pathophysiology of ‘tethered cord syndrome.’ *J Neurosurg.* 1981;54:494-503.
2. Ulloa F, Marti E. Wnt won the war: antagonistic role of Wnt over Shh controls dorso-ventral patterning of the vertebrate neural tube. *Dev Dyn.* 1993;239-269.
3. Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff G, Juriloff D, Harris M et al. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet* 1993;47:724-743.
4. Mitchell LE. Epidemiology of neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;135:88-94.
5. Dolk H, De Wals P, Gillerot Y, Lechat MF, Ayme S, Cornel M et al. Heterogeneity of neural tube defects in Europe: The significance of site of defect and presence of other major anomalies in relation to geographic differences in prevalence. *Teratology.* 1991;44:547-559.
6. Carter CO, David PA, Laurence KM. A family study of major central nervous system malformations in South Wales. *J Med Genet.* 1968;5:81-106.
7. Aicardi J. Malformations of the central nervous system. In Aicardi J (Ed) *Diseases of the nervous system in childhood.* 3d ed London: Mac Keith Press; 2009. p. 41-102
8. Orioli IM, Lima do Nascimento R, López-Camelo JS, Castilla EE. Effects of folic acid fortification on spina bifida prevalence in Brazil. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011; 91:831-835.
9. Nicolaides KH, Gabbe SG, Campbell S, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: Cranial and cerebellar signs. *Lancet.* 1986;2:72-74.
10. Rose NC, Mennuti MT. Maternal serum screening for neural tube defects and fetal chromosome abnormalities. *Fetal Medicine [Special Issue]. West J Med* 1993;159:312-317.
11. Copp AJ, Stanier P, Greene ND. Neural Tube Defects: Recent advances, unsolved questions and controversies. *Lancet neurol.* 2013;12:799-810.
12. Pungavkar SA, Sainani NI, Karnik AS, Mohanty PH, Lawande MA, Patkar DP et al. Antenatal Diagnosis of Iniencephaly: Sonographic and MR Correlation: A Case Report. *Korean Journal of Radiology.* 2007;8:351-355.

13. McLone DG: Encephaloceles; in Kaye AH, Black PM (eds): Operative Neurosurgery. London, Harcourt, 2000, p 343–1352.
14. Machado HR, Oliveira RS. Simultaneous repair of myelomeningocele and shunt insertion. *Childs Nerv Syst* 2004;20:107-109.
15. Pang D, Dias MS, Ahab-Barmada M. Split cord malformation. Part I: a unified theory of embryogenesis for double spinal cord malformations. *Neurosurgery*. 1992;31:451-480.
16. Rossi A, Gandolfo C, Morana G, Piatelli G, Ravegnani M, Consales A et al. Current Classification and Imaging of Congenital Spinal Abnormalities. *Seminars Roentgenol*. 2006; 41:250-273.
17. Pang, D, Zovickian, J., Oviedo, A. Long-term outcome of total and near total resection of spinal cord lipomas and reconstruction of the neural placode. Part I- Surgical technique. *Neurosurgery*. 2009;65:511-529.
18. Kulkarni A, Pierre-Kahn A, Zerah M, Renier D, Cinalli G, Sainte-Rose C et al. Congenital lumbosacral lipomas. *Child Nerv Syst*. 1997;13:298–335.
19. Barkovich AJ, Edwards MS, Cohen PH. MR Evaluation of Spinal Dermal Sinus Tracts in Children. *Am J Neuroradiol*. 1991;12:123-129.
20. Pang, D, Zovickian, J., Oviedo, A., Moes, G. S. Limited dorsal myeloschisis: a distinctive clinicopathological entity. *Neurosurgery*. 2010;67:1555-1579.
21. Salomão JF, Cavalheiro S, Matushita H, Leibinger RD, Bellas AR, Vanazzi E et al. Cystic spinal dysraphism of the cervical and upper thoracic region. *Childs Nerv Syst*. 2006;22:234-242.
22. Singh DK, Kumar B, Sinha VD, Bagaria HR. J The human tail: rare lesion with occult spinal dysraphism--a case report. *Pediatr Surg*. 2008;43(9):e41-3.
23. Belzberg AJ, Myles ST, Trevenen CL. The human tail and spinal dysraphism. *J Pediatr Surg*. 1991;26:1243–1245.
24. Pang D. Sacral agenesis and caudal spinal cord malformations. *Neurosurgery*. 1993; 32:755-758.
25. Jackson EM, Schwartz DM, Sestokas AK, Zarnow DM, Adzick NS, Johnson MP et al. Intraoperative neurophysiological monitoring in patients undergoing tethered cord surgery after fetal myelomeningocele repair. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;13:355-361.