

DOI: <https://doi.org/10.18359/rmed.3515>

Sirenomelia dipus en embarazo gemelar de madre adolescente. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Diana Gómez Hoyos^a ■ Liliana Silva^b ■ Andrea Niño^c ■ Sergio Torres^c

Resumen: La sirenomelia, también conocida como síndrome de la sirena, es una malformación congénita grave, generalmente incompatible con la vida, poco frecuente y de etiología aun no establecida, aunque se sospechan causas heterogéneas, específicamente, de origen vascular, pero que finalmente no han sido totalmente dilucidadas. Reporta una incidencia de 1 por cada 24 000-67 000 nacidos, caracterizada por la fusión de los miembros inferiores y asociada alteraciones en diferentes órganos y sistemas, entre las cuales las malformaciones renales son las más frecuentes. En el presente artículo reportamos el caso de un recién nacido, producto de embarazo gemelar con uno de los fetos que cursa con sirenomelia, sin diagnóstico prenatal, en un hospital de cuarto nivel, en Bogotá, Colombia.

Palabras clave: sirenomelia tipo I; dipus; malformación congénita

Fecha de recepción: 21 de agosto de 2018 **Fecha de aprobación:** 28 de julio de 2019

Cómo citar: Gomez Hoyos D, Silva L, Niño A, Torres S. Sirenomelia dipus en embarazo gemelar de madre adolescente. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista Med* 27(2): 87-94. Disponible en: <https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rmed/article/view/3515>

-
- ^a Especialista en Pediatría y Neonatología. Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá DC, Colombia. Correo electrónico: dianygh@hotmail.com
- ^b Especialista en Pediatría, Fellow de Neonatología. Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá DC, Colombia.
- ^c Médico. Universidad El Bosque. Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá DC, Colombia.

Sirenomelia dipus in Twin Pregnancy in an Adolescent Mother. Case Report and Literature Review

Abstract: Sirenomelia, also known as siren syndrome, is a rare serious congenital malformation, generally incompatible with life, whose etiology has not yet been established. Although heterogeneous causes are suspected, specifically of vascular origin, they have not been fully elucidated. It reports an incidence of 1 per 24,000–67,000 newborns and is characterized by the fusion of the lower limbs and associated alterations in various organs and systems, among which kidney malformations are the most frequent. This article reports the case of a newborn, product of twin pregnancy, who has sirenomelia without a prenatal diagnosis at a fourth-level hospital in Bogotá, Colombia.

Keywords: Type I sirenomelia; dipus; congenital malformation

Sirenomelia dipus em gestação gemelar de mãe adolescente. Relato de um caso e revisão da literatura

Resumo: A sirenomelia, também conhecida como a “síndrome da sereia”, é uma malformação congênita grave, geralmente incompatível com a vida, pouco frequente e de etiologia ainda não estabelecida, embora haja supostas causas heterogêneas, em específico, de origem vascular, mas que, finalmente, não são totalmente esclarecidas. Relatam uma incidência de 1 para cada 24 000-67 000 nascidos, caracterizada pela fusão dos membros inferiores e associada a alterações em diferentes órgãos e sistemas, entre as quais as malformações renais são as mais frequentes. Neste artigo, relatamos o caso de um recém-nascido, produto de uma gestação gemelar com um dos fetos que cursa com sirenomelia, sem diagnóstico pré-natal, em um hospital quaternário de Bogotá, Colômbia.

Palavras-chave: sirenomelia tipo I; dipus; malformação congênita

Caso

Se trata de un recién nacido, producto de la primera gestación en madre de 15 años; embarazo gemelar bicorial biamniótico; sin antecedentes patológicos de importancia, ni consumo de drogas, sustancias psicoactivas o fármacos durante el embarazo. Asistió a cuatro consultas prenatales. La madre aportó resultados de exámenes paraclínicos y ecografías, sin hallazgos anormales extrahospitalarios.

La madre consultó al servicio de urgencias de ginecoobstetricia en la semana 30 de gestación, por actividad uterina irregular. La monitoría fetal evidenció estado fetal no tranquilizador, con ausencia de fetocardia en el feto 2, lo que sugirió muerte fetal (óbito). Ante los resultados, se realizó cesárea de urgencias y, durante el procedimiento quirúrgico, se evidenció salida de abundante líquido amniótico, turbio y fétido.

Se obtuvo el recién nacido 1, muerto a las 22:01, de sexo indeterminado, con malformación congénita grave de miembros inferiores, tipo sirenomelia; peso 1151 gramos y talla 38 cm (figuras 1 y 2). A las 22:02, se obtuvo un mortinato masculino esfacelado, con peso de 1485 gramos y talla de 41 cm, sin malformaciones evidentes.

Se tomó una radiografía de huesos largos que evidenció miembros superiores de configuración usual, alteración en la morfología de la pelvis, miembros inferiores sin separación de tejidos blandos y alteración en la disposición de los huesos del pie bilateral (figuras 3 y 4), por lo cual fue clasificado como sirenomelia tipo I, según Stocker y Heifetz, y como una dipus, según Förster (Figura 7).

El servicio de patología encontró feto con puente nasal ancho, orejas de baja implantación, encéfalo de aspecto hidrocefálico, herniación de las amígdalas cerebelosas, quiste lumbosacro con mielomeningocele, cardiopatía congénita tipo comunicación interauricular, múltiples serositis, agenesia renal, agenesia adrenal izquierda, pelvis con saco vesical ciego y comunicado a uraco levemente dilatado; y se corroboran órganos reproductores internos masculinos.

La descripción microscópica reveló calcificaciones en el parénquima cerebeloso y columna vertebral, órganos congestivos con cambios por lisis y cordón umbilical trivascular con lisis del amnios y vasos coriales dilatados.



Figura 1. Sirenomelia en posición dorsal. Se evidencia masa sacra, ausencia de ano, fusión de miembros inferiores.

Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael. Fotografía de Diana Gómez y Liliana Silva (3 de febrero de 2017).



Figura 2. Sirenomelia en posición ventral. Se evidencia ausencia de genitales.

Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael. Fotografía de Diana Gómez y Liliana Silva (3 de febrero de 2017).



Figura 3. Radiografía que muestra fusión de tejidos blandos en miembros inferiores y alteración en los huesos de los pies.



Figura 4. Radiografía de huesos largos que muestra fusión de tejidos blandos en miembros inferiores.

Generalidades

La sirenomelia fue descrita originalmente por Rochess, en 1542, y Palfyn, en 1553 (1). Según el estudio colaborativo de enfermedades latinoamericano de malformaciones congénitas (ECLAMC), la prevalencia en América del Sur es de 1,0-1,8 por cada 100 000 nacido vivos. Sin embargo, la tercera parte de los casos descritos corresponde a mortinatos (2). Es una malformación congénita grave caracterizada por la fusión total o parcial de los miembros inferiores, asociada a otras alteraciones, generalmente, incompatibles con la vida.

En un estudio realizado en un hospital de Turquía, se reportaron 10 casos de sirenomelia, donde las malformaciones asociadas más frecuentes fueron: ano imperforado (100%), agenesia renal bilateral (70%), genitales ambiguos (70%), arteria umbilical única (60%) y agenesia de vejiga [30%] (1). Según la literatura, en su mayoría, las alteraciones asociadas son renales, genitales y gastrointestinales. Sin embargo, se han descrito también malformaciones en sistema nervioso central (SNC) y cardiovasculares. Ello demuestra una amplia variabilidad fenotípica, según las diferentes series de casos, así como su presentación en todos los grupos étnicos, alrededor del mundo.

El diagnóstico prenatal temprano es raro, posiblemente por la baja prevalencia de la enfermedad.

Se debe sospechar ante el hallazgo ecográfico de oligohidramnios o anhidramnios, asociados a disgenesia o agenesia renal. Además, Vijayaraghavan y Amudha proponen el hallazgo de una línea continua en el ultrasonido de alta resolución como criterio diagnóstico durante el primer trimestre, entre las semana 8 y 16 de gestación (3).

En el segundo trimestre de la gestación, diagnosticar este tipo de alteración es relativamente más fácil. Debido a que el hallazgo de las malformaciones de los miembros inferiores, sumado a la disminución del volumen del líquido amniótico, más la agenesia o disgenesia renal se hacen más visibles al finalizar el primer trimestre. Sin embargo, en muchos casos de oligohidramnios graves, la diferenciación de las estructuras anatómicas fetales se dificulta, lo cual, en últimas, lleva a que el diagnóstico de sirenomelia se realice después del nacimiento (4).

Etiopatogénesis

La etiología de la sirenomelia, conocida también como síndrome de la sirena, es desconocida; sin embargo, en la literatura médica existente se describen dos teorías principales: una asociada al robo vascular y otra a una lesión durante la regresión caudal de mesodermo entre los primeros días de la gestación.

La teoría del robo vascular fue propuesta inicialmente en 1927 tras un estudio realizado en mortinatos a los que se les practicó autopsia y se tuvo como hallazgo común la presencia de una gran arteria que surgía desde la aorta abdominal hasta la arteria vitelina (5,6). Esta arteria única y aberrante cumple la función de las arterias umbilicales, lo cual causa la desviación del flujo caudal hacia la placenta (1), lo que genera una reducción del aporte sanguíneo al mesodermo caudal del feto. Esto, a su vez, conduce a agenesia de las estructuras de la línea media y aproximación anormal de las extremidades inferiores.

En ese sentido, el fenotipo variable de las extremidades inferiores depende del desarrollo de la arteria ciática y de una rama de las porciones distales recurvadas de la aorta dorsal, que inicialmente suministra la yema de la pierna y que está

normalmente presente en la sirenomelia. Aunque es una teoría reconocida, solo permite explicar la alteración observable en miembros inferiores y no las múltiples malformaciones orgánicas presentes (6). Además, no todos los casos de sirenomelia se asocian con arteria umbilical única y existen otras entidades con este hallazgo (1). Por lo anterior, la evidencia reunida no es suficiente para establecer inequívocamente el patrón vascular anormal como la causa primaria y la posibilidad de una interferencia anterior con un desarrollo básico no puede descartarse.

La segunda teoría, propuesta inicialmente por Bernard Duhamel en 1961, habla de una lesión durante la regresión caudal de mesodermo, entre los días 28-32 de gestación. El cuerpo de los vertebrados pasa por una serie de eventos durante la gastrulación. En los amnionas, esto implica movimientos masivos de células epiblasticas, a través de la línea primitiva, transformando un blastocisto de dos capas en un embrión que consta de tres capas germinales, con la formación del endomesodermo, en una secuencia rostrocaudal. Al final de la gastrulación, después de que los movimientos masivos del remanente de la línea primitiva forman la eminencia caudal, posterior al sitio del canal neuroentérico anterior, la eminencia caudal adquiere una apariencia de bulbo y consiste en una masa de mesénquima suelto, cubierto por el ectodermo.

Como consecuencia del crecimiento y el alargamiento de la cola, los restos de la línea primitiva evolucionan progresivamente hacia la región ventral del embrión, acompañándose de la formación de un área ectodérmica más gruesa, denominada cresta ectodérmica ventral, considerada continuación de la línea primitiva posterior. De hecho, los precursores del mesodermo en la superficie continúan internalizándose y contribuyendo a la elongación de la cola y la formación de estructuras caudales, lo cual ha sido confirmado a través del análisis de marcadores moleculares cuya expresión se da a partir de las células de línea primitiva (7).

El daño caudal puede ocurrir por presión extrínseca o sobredistensión del tubo neural. De acuerdo con lo anterior, la sirenomelia es considerada un defecto primario de la blastogénesis, que ocurre en las etapas finales de la gastrulación,

durante la formación de eminencia caudal, lo cual favorece la hipótesis de la blastogénesis defectuosa. La variabilidad fenotípica depende de la intensidad, el tiempo de inicio y la duración del evento subyacente, desde este punto de vista la sirenomelia, puede considerarse una manifestación particular de la disgenesia caudal (CD); sin embargo, existen teorías que debaten la propuesta anterior, al considerarla una entidad distinta (8). Esto se basa en hallazgos clínicos donde se evidencia que la sirenomelia presenta características distintas a la DC, que incluyen la presencia casi constante de una arteria umbilical única de origen vitelino, la ocurrencia de casos sin defectos dorsales del tubo neural y de la columna vertebral, y la falta de asociación clara con la diabetes mellitus insulino-dependiente materna, observada en los casos de disgenesia caudal. Esta teoría supone que múltiples factores podrían intervenir como factores de riesgo para este desenlace como la diabetes mellitus y los factores teratogénicos (1).

Aunque la hipótesis de robo vascular y la hipótesis de blastogénesis deficiente no excluyen otras explicaciones, es razonable suponer que la blastogénesis deficiente afectaría concomitantemente al desarrollo de órganos y vasos.

Factores de riesgo

Hasta el momento, no se ha descrito una mutación genética específica de esta alteración, ni existen reportes de presentación familiar. Dentro de la literatura, se encuentra un caso de gemelos idénticos con sirenomelia, descrito, en 1991, por di Lorenzo y sus colaboradores y un reporte de 1993 de Selig y su grupo de cuatro hermanos con defectos renales, uno de ellos con sirenomelia. Estas patologías se relacionaron con mutaciones en el gen *RET*, situado en 10q11, dos en el gen de uroplakin IIIA, situado en 22q13.31, y otro caso de sirenomelia, relacionado con microdelección del gen *UPK3A*.

Algunos autores consideran que la sirenomelia es un extremo del síndrome de regresión caudal y, desde este punto, de vista existiría la recurrencia familiar.

Inicialmente la sirenomelia fue una condición descrita exclusivamente en humanos, pero recientemente se documentó en otros animales,

incluyendo ratones, como reportaron Dunn y Gluecksohn-Schoenheimer, quienes encontraron una fuerte asociación con la alteración del gen *Cdx2* que codifica un factor de transcripción que activa el promotor *Cyp26a1*, una enzima que degrada el ácido retinoico, metabolito de la vitamina A (9). Esta enzima se expresa en la región caudal del embrión y transitoriamente en la red vascular en desarrollo y su disrupción conduce a una disminución del ácido retinoico, lo que causa varios defectos caudales, dentro de los cuales se cuenta la sirenomelia, que tiene 20 % de penetrancia. Del mismo modo, la interrupción de *Por*, que codifica una enzima requerida para la función de la familia de enzimas *Cyp26*, provoca sirenomelia. Es importante aclarar que los niveles de ácido retinoico no solo están influenciados por factores genéticos, sino también nutricionales; y este metabolito tiene el potencial de actuar como una causa genética o ambiental de la sirenomelia (4).

Otro hallazgo relacionado con la sirenomelia es la mutación doble de los genes *Bmp7* y *Tsg*, descrita por Zakin y sus colaboradores en 2005 (10). *Bmp7* es un miembro de la familia *Bmp* de señalización multifuncional de proteínas, que pertenece a la superfamilia de TGF. El *Tsg* puede funcionar como un activador o inhibidor de la señalización *Bmp*; dependiendo del contexto, actúa como un modulador positivo en la región embrionaria caudal. Así, la sirenomelia es resultado de una reducción en la señalización *Bmp* en el mesodermo caudal ventral, más marcada por la pérdida de *Bmp7*, solo porque la única mutación de *Bmp7* no exhibe un fenotipo sirena (7).

De los ratones mutantes caracterizados hasta la fecha, manipulados con *Cyp26a1* y *Bmp7*; *Tsg* exhiben un fenotipo más similar a la condición humana.

Además del posible papel del ácido retinoico, también se han relacionado como factores de riesgo ambientales para sirenomelia: la exposición a cadmio y plomo, estudiados en hámster dorados y ocratoxina A en embriones de pollo. Los informes humanos sobre exposiciones prenatales incluyen la cocaína y un rapé (preparado de tabaco) indefinido. En contraposición, se encuentra una revisión exhaustiva por Holmes, quien no encontró teratógenos posiblemente asociados con la sirenomelia (7).

Los factores de riesgo más relevantes asociados al síndrome de sirena, encontrados hasta el momento, son embarazos gemelares, en 10-15 % de los casos, principalmente, monocigóticos; la edad materna, principalmente, menores a 20 años o mayores a 40 años, y diabetes materna hasta en 35 % de los casos (4,11).

Diagnóstico

El diagnóstico prenatal está basado en un estudio morfológico ultrasonográfico, con el cual pueden encontrarse oligohidramnios, agenesia bilateral renal, miembro inferior único, arteria umbilical única, ausencia de vejiga, genitales externos indeterminados, atresia anorrectal y agenesia lumbosacra (6). La radiografía y la tomografía computarizada helicoidal 3D (3D-HCT) son la prueba de referencia para identificar malformaciones esqueléticas. Su uso está restringido debido, a la alta radiación a la que expone al feto. La aplicación de nuevas tecnologías ultrasonográficas, como la ultrasonografía de imágenes esqueléticas 3D, ha permitido obtener imágenes similares a la 3D-HCT (12).

El oligohidramnios ocasionado por la agenesia renal complica una adecuada evaluación de la extremidad inferior durante el segundo o tercer trimestre (6).

El diagnóstico temprano permite tomar la decisión de interrumpir el embarazo, una vez conocido su pésimo pronóstico vital y la alta mortalidad. En todo caso, debe respetarse siempre el deseo de los padres en el momento de tomar cualquier decisión (6).

Clasificación

Se han propuesto varias clasificaciones para esta patología, la primera fue realizada en principio por Förster (1861), dependiendo del número de pies: (a) *apus*, donde se encuentra fusión completa de las piernas y ausencia de pies; (b) *unipus*, presencia de un único pie; y (c) *dipus* presencia de dos pies (13). Posteriormente, Stocker y Heifetz lo clasificaron en siete tipos, dependiendo de la presencia o ausencia de los huesos de la extremidad inferior: (a) *tipo I*, con huesos del muslo y pierna formados adecuadamente; (b) *tipo II*, ausencia de formación del peroné de un lado; (c) *tipo III*, ausencia en la

formación de ambos peronés; (d) *tipo IV*, fémures parcialmente fusionados con peronés fusionados; (e) *tipo V*, fémures parcialmente fusionados; (f) *tipo VI*, fémur y tibia únicos y (g) *tipo VII*, fémur único sin tibia (14).

Pronóstico

Excepto por casos muy raros, la sirenomelia es una condición letal en el período perinatal, que obstaculiza cualquier intención de tratamiento, ya que solo el 1,0% de los casos sobrevive a la primera semana de vida.

En una serie de casos de 10,1 millones de nacimientos, se identificaron 97 casos de sirenomelia, 35 de ellos nacidos muertos y 62 nacidos vivos que murieron poco después del nacimiento (15). El pronóstico, supervivencia y calidad de vida dependen casi exclusivamente de la presencia o no de anomalías congénitas que afectan órganos vitales, como la disgenesia renal.

Se han reportado solo 6 casos de supervivencia en la literatura en inglesa (1), todos requirieron múltiples intervenciones quirúrgicas. Uno de estos corresponde a una paciente de 3 meses con adecuado desarrollo neurológico, genotipo 46 xx, llevada a laparotomía que reveló malrotación en intestino delgado y grueso, ligamento de Treitz a la derecha de la línea media, colon con terminación abrupta en la mitad del colon descendente, ausencia de ovarios y útero, transposición de uretra y vagina, fusión de masas renales con hidronefrosis bilateral y aorta de disposición usual. Este estudio permitió concluir que la mortalidad de la sirenomelia está relacionada con las malformaciones que la acompañan y que el oligohidramnios no grave es buen predictor para el pronóstico de estos pacientes (16).

Los reportes de caso encontrados son de supervivencia a edades tempranas (lactantes), pero se desconoce el desenlace, hasta qué edad vivieron y las condiciones en las que lo hicieron (4).

En 1992, Murphy y colaboradores reportaron un individuo con sirenomelia, nacido a principios de la década de 1990, quien asegura ser el segundo caso superviviente. Además, hay documentación de un paciente de 4 años que informó ser el quinto superviviente, en 2013 (17).

Algunos autores consideran que es posible hacer algo de prevención primaria de los casos de sirenomelia, a través del diagnóstico preconcepcional apropiado y del tratamiento de todos los tipos de diabetes. Ello evita la exposición temprana del embrión a altos niveles de glicemia, con sus posteriores consecuencias graves. Según esta teoría, podría evitarse hasta 20% de todos los casos de sirenomelia.

Conclusión

La sirenomelia es una patología de origen todavía desconocido, existen teorías acerca de su patogénesis y estudios experimentales que intentan explicarla, aunque ninguna de ellas ha sido comprobada. Su rara presentación predispone a su desconocimiento, por lo cual la sospecha diagnóstica es infrecuente. La ecografía suele mostrar oligohidramnios, asociado a agenesia o disgenesia renal y la disminución de líquido amniótico dificulta la visualización de las malformaciones. Todo esto conlleva a un bajo diagnóstico prenatal, lo cual es relevante para informar a los padres y decidir la interrupción voluntaria del embarazo en etapas tempranas, con consentimiento de los padres, conociendo el pésimo pronóstico vital y la alta mortalidad perinatal.

Discusión

La sirenomelia es una malformación congénita grave de origen vascular incompatible con la vida, que se presenta raras veces. Se documenta una incidencia de un caso por cada 24 000-67 000 nacidos vivos y está caracterizada por la fusión de los miembros inferiores en forma de sirena, razón por la cual toma este nombre. Además está asociada a otras alteraciones mayores, especialmente, genitourinarias, claramente documentadas en el caso que reportamos, el cual, además, tiene la particularidad de ser producto del primer embarazo de una madre adolescente con un gemelo obitado *in utero*, sin evidencia de malformaciones y este segundo con múltiples alteraciones congénitas graves, compatible con esta patología, lo que permite clasificarlo, según Stocker y Heifetz, como

sirenomelia tipo I y, según Förster, como una dipus. Fue un caso sin diagnóstico prenatal ni factores de riesgo como diabetes gestacional como causante. Con este caso, queremos dar a conocer la patología, su pésimo pronóstico y la importancia de un diagnóstico temprano durante el embarazo, para proporcionar todas la herramientas sobre una interrupción temprana del embarazo o proveer apoyo psicológico en caso de que los padres quieran que se prolongue.

Referencias

1. Kaygusuz EI, Eken MK, Sivriköz ON, Cetiner H. Sirenomelia: A review of embryogenic theories and discussion of the differences from caudal regression syndrome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016; 29(6):949-53.
2. Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet*. 2004;7(2-3):76-94.
3. Vijayaraghavan SB, Amudha AP. High-resolution sonographic diagnosis of sirenomelia. *J Ultrasound Med*. 2006;25(4):555-7.
4. Keirsbilck JV, Cannie M, Robrechts C, Ravel T de, Dymarkowski S, Bosch TV den et al. First trimester diagnosis of sirenomelia. *Prenatal Diagnosis*. 2006; 26(8):684-8.
5. Orioli IM, Amar E, Arteaga-Vazquez J, Bakker MK, Bianca S, Botto LD et al. Sirenomelia: An epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research, and literature review. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2011; 157(4):358-73.
6. Thottungal AD, Charles AK, Dickinson JE, Bower C. Caudal dysgenesis and sirenomelia-single centre experience suggests common pathogenic basis. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2010; 152A(10):2578-87.
7. Lhuair M, Jestin A, Boulagnon C, Loock M, Docofenzy M, Gaillard D et al. Sirenomelia: A new type, Showing VACTERL Association with thomas syndrome and a review of literature. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2013; 97(3):123-32.
8. Suzuki K, Adachi Y, Numata T, Nakada S, Yanagita M, Nakagata N et al. Reduced BMP signaling results in hindlimb fusion with lethal pelvic/urogenital organ aplasia: A new mouse model of sirenomelia. *PLOS ONE*. 2012; 7(9):e43453.
9. Dunn LC, Gluecksohn-Schoenheimer S. Repeated Mutations in One Area of a Mouse Chromosome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1950; 36(4):233-7.
10. Zakin L, Reversade B, Kuroda H, Lyons KM, De Robertis EM. Sirenomelia in *Bmp7* and *Tsg* compound mutant mice: requirement for *Bmp* signaling in the development of ventral posterior mesoderm. *Development*. 2005; 132(10):2489-99.
11. Valenzano M, Paoletti R, Rossi A, Farinini D, Garlaschi G, Fulcheri E. Sirenomelia. Pathological features, antenatal ultrasonographic clues, and a review of current embryogenic theories. *Hum Reprod Update*. 1999;5(1):82-6.
12. Sikandar R, Munim S. Sirenomelia, the mermaid syndrome: case report and a brief review of literature. *J Pak Med Assoc*. 2009; 59(10):721-3.
13. Förster A. Die Missbildungen des Menschen systematisch dargestellt; Nebst einem Atlas von 26 Tafeln mit Erläuterungen. 1a ed. Jena: Friedrich Mauke; 1861. 344 pp.
14. Stocker JT, Heifetz SA. Sirenomelia. A morphological study of 33 cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol*. 1987; 10:7-50.
15. Källén B, Castilla EE, Lancaster PA, Mutchinick O, Knudsen LB, Martínez-Frías ML, et al. The cyclops and the mermaid: an epidemiological study of two types of rare malformation. *J Med Genet*. 1992; 29(1):30-5.
16. Nori M, Prasad RG, Reddy AK, Cheguri SR. Fetal MR imaging analysis of sirenomelia with clinico radiographic correlation: A case report. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(6):TD08-TD10.
17. Murphy JJ, Fraser GC, Blair GK. Sirenomelia: case of the surviving mermaid. *J Pediatr Surg*. 1992;27(10): 1265-8.