



**Universidad** Zaragoza

# Trabajo Fin de Grado

*Síndrome de Regresión Caudal: Revisión  
Bibliográfica*

*Caudal Regression Syndrome: Bibliographic  
Review*

Autora

**Leire Sánchez Bilbao**

Directora

**Ana Isabel Cisneros Gimeno**

# ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT .....	2
JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.....	3
OBJETIVO.....	3
MATERIAL Y MÉTODOS .....	3
INTRODUCCIÓN.....	5
EMBRIOLOGÍA .....	7
ETIOPATOGENIA.....	10
CLÍNICA.....	17
DIAGNÓSTICO.....	23
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	26
TRATAMIENTO .....	28
PRONÓSTICO.....	30
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES.....	34
BIBLIOGRAFÍA.....	35

El Síndrome de Regresión Caudal (SRC) es un síndrome inusual que engloba un amplio espectro de malformaciones musculoesqueléticas y viscerales. Dentro de este se pueden encontrar desde malformaciones anorrectales aisladas, agenesia sacra, incluso el extremo más severo, la sirenomelia, en el que sistemas como el genitourinario o el gastrointestinal se ven involucrados, y las extremidades inferiores aparecen fusionadas. Lo más frecuente es el hallazgo de una agenesia sacra combinada con otras malformaciones, que bien podrán ser parte de este o de otro síndrome. Es por eso que muchos autores coinciden en llamar al síndrome de regresión caudal como agenesia sacra.

Entre los factores que han sido establecidos como posibles causantes de este síndrome se encuentran la diabetes materna, la depleción sanguínea y las causas genéticas y medioambientales, siendo la diabetes mellitus la más fuertemente asociada, aunque ningún estudio ha arrojado resultados concluyentes acerca de una causa concreta.

En el reconocimiento del SRC es imprescindible la identificación de las anomalías que componen este síndrome como son las vertebrales, urogenitales, anorrectales y las malformaciones de las extremidades inferiores, diagnosticándolas preferentemente durante el periodo prenatal y realizando un correcto diagnóstico diferencial con otras patologías como el Síndrome de Currarino, el complejo OEIS o la asociación VACTERL.

Un tratamiento precoz y coordinado, favorecido con un diagnóstico prenatal, modificará el pronóstico de estos pacientes, pudiendo alcanzar en algunos casos, dependiendo de las malformaciones y comorbilidades asociadas en cada caso, la deambulación independiente y una esperanza de vida normal.

**Palabras clave:** "Síndrome de Regresión Caudal", "SRC", "Displasia caudal", "Agenesia sacra" "Sirenomelia", "Diabetes Materna".

## **ABSTRACT**

Caudal Regression Syndrome (CRS) is an unusual syndrome that includes a wide spectrum of musculoskeletal and visceral malformations. Isolated anorectal malformations, sacral agenesis, and even the most extreme, sirenomelia, which involve the genitourinary or gastrointestinal systems, and where the lower extremities appear fused, can be found within the syndrome.

The most frequent finding is a sacral agenesis combined with other malformations, which can be part of this syndrome or of another, resulting in why many authors agree in calling the caudal regression syndrome as sacral agenesis.

Among the factors that have been established as possible causes of this syndrome are maternal diabetes, blood depletion, and genetic and environmental causes, diabetes mellitus being the most associated factor, although no study has revealed conclusive results about a specific cause.

In the recognition of CRS, it is essential to identify the abnormalities that make up this syndrome, such as vertebral, urogenital, anorectal, and malformations of the lower extremities, preferably diagnosing them during the prenatal period and making a correct differential diagnosis with other pathologies such as the Currarino Syndrome, the OEIS complex or the VACTERL association.

An early and coordinated treatment, favoured by a prenatal diagnosis, will modify the prognosis of these patients, and may, in some cases, depending on the malformations and comorbidities associated in each case, achieve independent ambulation and a normal life expectancy.

**Keywords:** "Caudal regression syndrome", "CRS", "Caudal displasia", "Caudal agenesis", "Sirenomelia", "Maternal diabetes".

## ***JUSTIFICACIÓN DEL TEMA***

Desde la primera vez que se describió el SRC, numerosos autores han realizado trabajos de investigación acerca de esta patología, trazando una evolución lineal en cuanto al avance en su conocimiento, por lo que resulta útil la unificación de todas las teorías, estudios y corrientes de cara a nuevas investigaciones.

## ***OBJETIVO***

El objetivo de este trabajo es la ampliación del conocimiento sobre el síndrome de regresión caudal, profundizando en los factores etiológicos conocidos en la actualidad, así como las claves para el reconocimiento del mismo. Se abordarán además las posibilidades de diagnóstico y tratamiento de esta patología tan inusual, y a la vez tan similar a otras, con las que es necesario realizar un adecuado diagnóstico diferencial.

## ***MATERIAL Y MÉTODOS***

Para la realización de la revisión bibliográfica se han empleado las bases de datos electrónicas Pubmed, Medline, Cochrane, Scielo, ScienceDirect, Alcorze, Fistera y Google Académico, utilizando lenguaje tesauro Medical Subject Headlines (MeSH).

Las palabras clave utilizadas han sido: "Caudal regression syndrome", "Síndrome de Regresión Caudal", "CRS", "Caudal displasia", "Displasia caudal", "Caudal agenesia", "Agenesia sacra", "Sirenomelia", "Maternal diabetes", "Diabetes Materna". Estas palabras han sido introducidas en los buscadores indistintamente en español e inglés, limitando la búsqueda con el empleo de conectores como "and", "or". No se ha limitado la búsqueda por años, se han incluido todos los artículos disponibles, recopilándose desde 1948 hasta 2020, y empleando todos ellos para el desarrollo de este trabajo.

Los criterios de selección para incluir los artículos sobre los que trabajar han sido:

1. Publicaciones en revistas especializadas
2. Publicaciones en libros de Anatomía y Embriología, tanto en formato electrónico como en papel
3. Artículos con contenido relacionado con el Síndrome de Regresión Caudal, completando la búsqueda mediante el rastreo de bibliografía relevante referenciada en los artículos previamente revisados

De los 1050 resultados obtenidos en Pubmed, 327 obtenidos en Alcorze y 100 artículos obtenidos en Google Scholar, finalmente se han seleccionado 63 artículos para la realización de este trabajo.

## INTRODUCCIÓN

El término "Síndrome de Regresión Caudal (SRC)" fue acuñado por Bernard Duhamel en 1961<sup>1</sup>. Este profesor y cirujano, observó un patrón muy similar de malformaciones en varios nacidos no vivos. Entre ellas, destacó la fusión de ambas extremidades inferiores, así como posición flexionada y en rotación externa de las mismas, anomalías de la columna lumbar y sacra, malformaciones anorrectales y agenesia genitourinaria en diferentes grados. A estos individuos les denominó "monstruos sirenoides" por su similitud con las criaturas mitológicas. A medida que seguía observando nuevos casos, encontraba algunos individuos con características similares a los anteriores, pero con las extremidades inferiores independientes, a los que llamó "anchipod". Este hallazgo le llevó a plantear la existencia de varios grados malformativos dentro de una misma entidad, donde en un extremo encontraría a las "sirenas", y en el otro, malformaciones anorrectales aisladas con variable repercusión, siendo el fenotipo "anchipod" un grado intermedio.

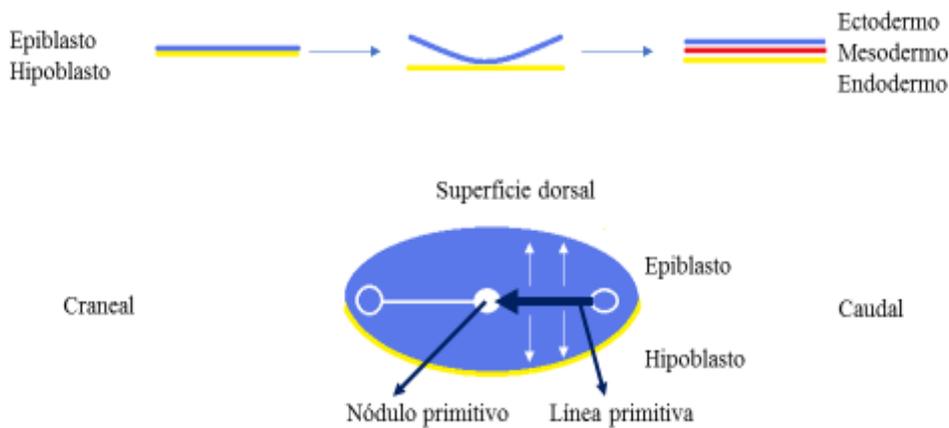
Duhamel se planteó la posibilidad de que la causa del desarrollo de esta patología se debiera a algún fallo en la región caudal del embrión, resultando ambos extremos del síndrome anomalías bien muy localizadas o bien muy extensas en este territorio. A esta conclusión llegó a raíz de un estudio llevado a cabo por Wolff<sup>2</sup> en 1948, donde demostraba la posibilidad de reproducir, en embriones de pollo, malformaciones muy similares a las halladas por Duhamel, mediante la destrucción de la zona caudal del embrión.

Con anterioridad, Parkkulainen<sup>3</sup>, en 1957, había demostrado que las malformaciones anorrectales, (que describía Duhamel como uno de los signos mayoritarios), eran un hallazgo aislado poco frecuente, asociándose hasta en un 72% con otras patologías, y siendo las más comunes las malformaciones de la columna vertebral, seguidas de genitourinarias y de extremidades inferiores. No sólo estos sino más estudios revisados por Duhamel compartían el alto porcentaje de individuos que presentaban anomalías asociadas a la atresia anal y el tipo de malformaciones halladas, que eran muy similares a las que él había encontrado en sus estudios y a las que Wolff había reproducido en sus embriones<sup>4</sup>.

Con la evidencia a su favor y con el hallazgo de patrones muy similares en diferentes estudios, acuñó el término de "Síndrome de Regresión Caudal" haciendo referencia al gran abanico de posibilidades dentro de una misma entidad. Estudios posteriores mostraron que la malformación más frecuentemente encontrada en los casos con este síndrome eran las vertebrales, y dentro de estas la agenesia sacra, por lo que el término agenesia sacra, signo radiológico más prevalente, pasó a considerarse como sinónimo del síndrome de regresión caudal. También es conocido como secuencia de regresión caudal o agenesia caudal. (Renshaw 1978)<sup>5</sup>.

Durante la tercera semana de gestación, el disco embrionario, formado hasta ahora por dos capas (epiblasto e hipoblasto), pasará a estar formado por tres capas (ectodermo, mesodermo y endodermo), las cuales darán lugar posteriormente a todas las estructuras del organismo. Este proceso se conoce como gastrulación. En este estadio de embrión trilaminar, a partir de cada una de las hojas van a derivar distintas estructuras. Así, desde el ectodermo se originan estructuras como la epidermis, los sistemas nerviosos central y periférico, parte de órganos de los sentidos..., del mesodermo embrionario lo harán los músculos, huesos, cartílago, tendones... así como gran parte de los sistemas cardiovascular, reproductor y excretor, y desde el endodermo se originarán estructuras epiteliales del tracto respiratorio y digestivo, así como glándulas.

La gastrulación comienza con la formación de la línea primitiva en la superficie dorsal del disco embrionario bilaminar. Desde esta línea primitiva se formará un surco primitivo a partir de la invaginación de células epiblasticas, las cuales comienzan a migrar en sentido craneal y lateral, separando las dos capas existentes hasta el momento y creando una nueva que será el mesodermo. Las que no se invaginan ni migran y permanecen en el epiblasto constituirán el ectodermo, capa más externa del embrión. Tan pronto como aparece la línea primitiva es posible identificar en el embrión el eje craneocaudal, las superficies dorsal y ventral, y los lados derecho e izquierdo. A medida que avanza el proceso, el tamaño de la línea primitiva disminuye y acaba desapareciendo al final de la cuarta semana de desarrollo.

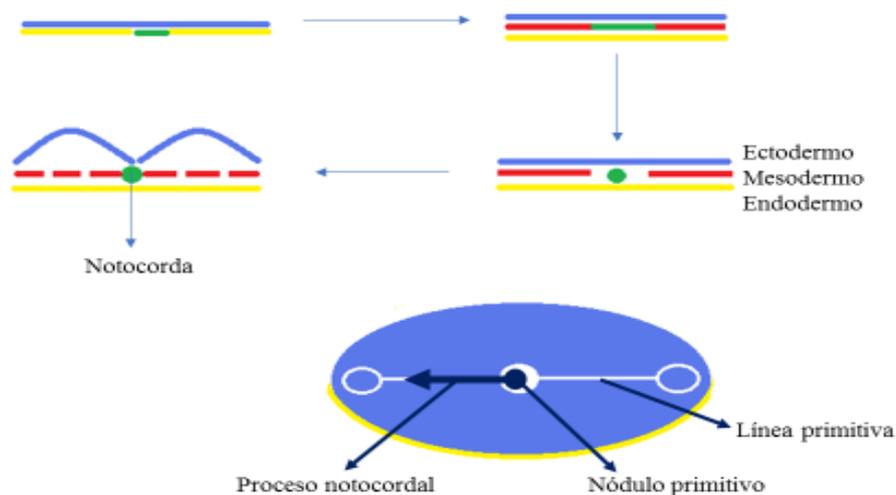


### Gastrulación. Sánchez Bilbao (2020)

La parte más craneal de la línea primitiva se denomina nódulo primitivo. De forma simultánea a la formación del surco primitivo, se formará la fosita primitiva, una depresión en el nódulo primitivo. Un grupo de células epiblasticas localizadas en la fosita primitiva van a migrar en sentido craneal. Las más anteriores de este grupo de células darán lugar a la placa precordial y las más posteriores al proceso notocordal. Este último avanzará en sentido craneal hasta la placa precordial, donde se detendrá.

Las células que forman el proceso notocordal se desprenden del endodermo al que se habían fusionado en su inicio, se alinean y se pliegan para formar la notocorda con un canal central. Esto sucederá en un sentido cráneo-caudal.

Esta notocorda inducirá a un grupo de células ectodérmicas a formar la placa neural y posteriormente el tubo neural, origen de estructuras cerebrales y médula espinal (proceso conocido como neurulación), además de inducir la diferenciación del mesodermo.



Formación de la notocorda. Sánchez Bilbao (2020)

A ambos lados de la notocorda, el mesodermo se diferencia en tres bloques: mesodermo paraxial, intermedio y lateral. El mesodermo paraxial va a dar lugar a los somitas entre 42 y 44 hacia la quinta semana. El desarrollo de los mismos ocurrirá en sentido cráneo caudal, y cada somita se diferenciará en esclerotomo, que dará lugar a la columna vertebral y en dermatomiotomo, origen de dermis y músculo. Las otras dos áreas de mesodermo van a dar lugar a los sistemas urogenital, cardiaco y pulmonar entre otras estructuras. El número de somitas presentes en cada momento puede orientar la edad del embrión.

Durante la cuarta semana, células del esclerotomo comienzan a rodear el tubo neural y la notocorda. Una vez alcanzado esto se irá produciendo una segmentación de cada nivel, dando lugar a los cuerpos vertebrales. La notocorda que no desaparece del todo, persistirá como núcleo pulposo (Moore 2013)<sup>6</sup>. Posteriormente, señales del tubo neural y de la notocorda inducirán la condricificación y osificación de los cuerpos vertebrales. Es necesario que dos somitas interactúen correctamente para formar un cuerpo vertebral. La columna vertebral continua creciendo, mientras que la médula deja de crecer, por lo que se produce un ascenso de la misma hasta L1-L2, quedando la cola de caballo en el extremo caudal.

Por tanto, un defecto en el desarrollo del mesodermo, podría ser responsable tanto de malformaciones esqueléticas, así como malformaciones de otros órganos y sistemas. El sistema más frecuentemente afectado es el sistema genitourinario, ya que el mesodermo responsable de formar las vértebras es también responsable de formar el mesonefros, el predecesor del sistema definitivo.

El síndrome de regresión caudal es un desorden poco frecuente y la verdadera etiología aún es desconocida. En solo 1 de entre cada 25.000-100.000 nacimientos se llega al diagnóstico de este síndrome, por lo que también se dificulta el estudio de las posibles causas que lo propician. Desde su descubrimiento se ha buscado comprender por un lado en qué momento sucede y qué estructuras embrionarias son las responsables de este fenómeno, y por otro, qué factores son los que pueden influir en el desarrollo anómalo de esta región.

Durante el desarrollo embrionario, la región caudal del embrión se forma desde una zona común en la cuarta semana de gestación, la eminencia caudal o cola caudal. Se trata de un tejido pluripotencial que surge como continuación de la línea primitiva en su regresión. Esta eminencia dará lugar a los tejidos caudales, incluyendo la continuación del tubo neural (proceso conocido como neurulación secundaria) y sus respectivos somitas, la cresta neural, notocorda, y otras estructuras mesodérmicas.

Teniendo en cuenta que las malformaciones vertebrales son las más frecuentes en este síndrome, el foco de estudio ha de ser el origen y normoevolución de estas estructuras en el embrión. En la mayoría de casos de síndrome de regresión caudal, la última vértebra presente es S1, lo que plantea que esta vértebra marca un límite en el proceso. Los somitas, precursores de la vertebras, se originan a partir de la línea primitiva hasta el número 30 y a partir del blastema o eminencia caudal a partir del número 31, límite que se encuentra anatómicamente en la unión entre las vértebras S1 y S2<sup>6</sup>. De acuerdo con O' Rahilly<sup>7</sup>, esta región corresponde con la formación del somita número 31 y es a partir de este mismo cuando comienza la neurulación secundaria.

Aunque las vértebras lumbares no son consecuencia de la neurulación secundaria como describen Müller y O'Rahilly en 1987<sup>7</sup>, se han descrito casos de agenesia lumbar con presencia de sacro (Szumera 2017)<sup>8</sup>, por lo que es posible que diferentes teratógenos, aún por definir, pero entre los que podrían encontrarse fármacos como minoxidil, trimethoprim-sulfamethoxazol y tocilizumab<sup>9</sup>, sufrir hipoxia o componentes de la dieta materna puedan influir en la regresión de mesodermo ya formado, o bien que el problema esté en el momento de transición entre la neurulación primaria y la secundaria<sup>10,11</sup>.

Sabiendo las estructuras que derivan de la eminencia o blastema caudal y donde se encuentra el límite embriológico y anatómico, se plantea la teoría de que la ausencia completa de esta eminencia pueda dar lugar a la forma más extrema del síndrome, la sirenomelia en la que se vería agenesia lumbosacra, fusión de extremidades inferiores, agenesia anorrectal, renal, ureteral, vesical, agenesia Mülleriana...En cambio, podrían ser déficits parciales en el desarrollo de esta eminencia los que derivarían en defectos subtotales, que serían englobados en este síndrome<sup>11</sup>.

Avances recientes sobre el entendimiento del desarrollo cráneo caudal del embrión, revelan que están comprometidos procesos durante la migración de la línea primitiva, neurulación primaria y secundaria, así como durante la diferenciación de las capas embrionarias. Esta variedad de procesos implicados y el largo periodo de exposición que sufre el feto durante su desarrollo crítico, podría explicar el abanico de malformaciones sacro-coccígeas presentes, así como la variedad de deformidades acompañantes, si se tienen en cuenta las posibilidades combinatorias entre procesos implicados y tiempo<sup>12</sup>.

Aunque el origen sí que parece bastante claro, los mecanismos por los cuales se produce una disrupción en el desarrollo caudal aún no están definidos<sup>7</sup>. Se han postulado diferentes factores que pueden propiciar el desarrollo este síndrome, como son la diabetes, una perfusión caudal deficiente, fármacos, factores genéticos y medioambientales. Aun así, quedan muchas dudas por resolver.

**-Diabetes Mellitus.** Es el factor con el que más se ha relacionado este síndrome. Numerosos estudios desde el siglo XIX indican una estrecha relación entre la diabetes materna y malformaciones fetales. Desde entonces, se asume que un mal control de esta enfermedad en una mujer embarazada favorece el desarrollo de diversas anomalías fetales. En el caso del síndrome de regresión caudal, esta relación ya fue descrita en los años 60, donde autores como Pedersen en 1964<sup>13</sup> o Rusnak en 1965<sup>14</sup> intentaron rebatir resultados de anteriores de autores como Cardell (1953)<sup>15</sup> o Farquhar (1959)<sup>16</sup>, los cuales a través de la revisión de la evidencia disponible dudaban de la predisposición materna a sufrir malformaciones en el embarazo por la diabetes. Para ello estudiaron más de mil pacientes nacidos, tanto de madres diabéticas como de madres sanas, comparando el tipo y el grado de malformaciones encontradas e intentando relacionarlas con la diabetes. Otros autores publicaron también la relación entre la agenesia lumbosacra y la diabetes materna<sup>17</sup>(Tabla 1).

<u>Autor</u>	<u>Estudio</u>	<u>Resultados</u>	<u>Año</u>
<u>Pedersen LM</u>	853 hijos de madres diabéticas  1212 hijos de madres no diabéticas	55 nacidos con malformaciones (6.4%) El doble en el grupo de peor control  26 nacidos con malformaciones (2.1%)  Malformaciones de EEII las más frecuentes	1964
<u>Rusnak SL</u>	3 hijos de madres diabéticas con malformaciones de EEII	Agenesia sacra como malformación común + otras malformaciones musculares o genitourinarias de similares características y diferentes grados entre ellos	1965
<u>Philips et al</u>	22 pacientes con agenesia lumbosacra	50% de las madres eran diabéticas. 6 de ellas en tratamiento con insulina	1982

**Tabla 1.** Relación entre la diabetes materna y la agenesia sacra <sup>13,14,17</sup>.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a malformaciones menores, pero sí que hallaron un riesgo tres veces mayor de malformaciones mayores y múltiples en madres diabéticas, teniendo también en cuenta el riesgo poblacional. El estudio describió que el porcentaje de casos con malformaciones se incrementaba considerablemente cuanto peor era el control y evolución de la enfermedad de la madre, aumentando desde un 4% en el grupo de madres en tratamiento con dieta o sin complicaciones como la retinopatía diabética, hasta en torno al 15% en el grupo de madres con complicaciones vasculares como la retinopatía o la nefropatía diabética<sup>13,14</sup>.

Otros estudios muestran que los embarazos de madres prediabéticas o con estados diabéticos latentes también se asocian a agenesia caudal<sup>18</sup>.

Desde entonces, se pensó que el SRC era una patología exclusiva de madres diabéticas o prediabéticas al ser la única causa encontrada hasta el momento, y creyendo a esta patología la más específica de madres diabéticas<sup>19</sup>.

Mediante la realización de estos estudios se demostró la relación existente entre la diabetes materna y la agenesia sacra, presentándose hasta en un 50% asociada a la enfermedad materna. Aun así, sólo en torno al 1% de los recién nacidos de madres diabéticas presentaban agenesia sacra<sup>18</sup>, por lo que la relación exclusiva entre ambas se desestimó, postulándose entonces que la predisposición del feto a sufrir daño por la diabetes sería un factor a estudio y que podría ser la acción sutil de algún gen diabetogénico la responsable de la susceptibilidad (1993)<sup>11</sup>.

El mecanismo por el cual la diabetes se relaciona más frecuentemente con malformaciones fetales es desconocido. Concentraciones elevadas de hemoglobina glicada han sido asociadas a embarazos anómalos. Un mal control glucémico, episodios de hiper e hipoglucemia, una producción inadecuada de factores de crecimiento insulínicos, déficit de vitaminas y microelementos, desbalance hormonal, aumento de radicales libres, un desorden metabólico lipídico y proteico subsecuente, así como un flujo anómalo a través de capilares dañados, forman parte de las posibles causas de las malformaciones en madres diabéticas<sup>20,21</sup>. Aún sin concretar un mecanismo patogénico exacto, se asume que el riesgo de desarrollar este síndrome es 200 veces mayor si el embarazo está relacionado con la diabetes materna (Guidera 1991)<sup>22</sup>.

El perfil de mujer más propenso a desarrollar anomalías fetales incluye una madre con mal control diabético periconcepcional, diabetes de larga evolución y el resultante desorden vascular<sup>23</sup>. El tratamiento de la diabetes gestacional, la insulina, también podría estar implicado<sup>24</sup>.

Aunque la diabetes aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar este síndrome, también se han descrito casos en madres no diabéticas, por lo que se sigue tratando de identificar otros factores que puedan contribuir al desarrollo de este síndrome.

**-Depleción sanguínea.** Otra causa estudiada para explicar la disrupción del desarrollo caudal, es la falta de correcto aporte sanguíneo a la eminencia caudal, proponiéndose así una teoría vascular.

Se sugirió que el síndrome de regresión caudal se desarrolla a partir de la presencia de una única arteria umbilical proveniente de la aorta, que desvía el flujo sanguíneo lejos de las zonas inferiores del feto, con la consecuente falta de nutrientes a la zona caudal y que es sustituido por una arteria hipoplásica que intenta suplir el aporte sanguíneo con poco éxito<sup>25</sup>. Otros estudios sugieren que es el desarrollo anormal del mesodermo lo que provoca la reducción del flujo sanguíneo y otros creen que es una combinación de ambas<sup>26</sup>.

Esta teoría vascular permitió considerar la sirenomelia y el síndrome de regresión caudal como dos entidades diferentes con orígenes distintos, desestimando la teoría inicial de Duhamel, ya que se observaba una única arteria umbilical en los pacientes con sirenomelia y una completa normalidad vascular en los pacientes con regresión caudal además de otras diferencias entre ambas entidades como las malformaciones anorrectales y genitourinarias, y las características del líquido amniótico que evidenciaban con más fuerza esta nueva teoría.<sup>27</sup> Posteriormente, se describieron casos de sirenomelia con normalidad vascular y casos de regresión caudal con presencia de arteria umbilical única, por lo que volvió a englobarse a ambos dentro de una misma entidad. Estos hallazgos dieron pie a una nueva hipótesis, que sugiere que la sirenomelia es la forma más severa del síndrome de regresión caudal y que la arteria umbilical única podría ser la consecuencia más que la causa del deficiente desarrollo caudal<sup>28</sup>.

Otra hipótesis reciente en el año 2012, propone que el fenotipo sirenomélico es causado por una disrupción más temprana del blastema caudal dando como resultado la fusión de las extremidades, mientras que la regresión caudal ocurre en una etapa más tardía, dando lugar a defectos más localizados<sup>29</sup>.

**-Factores genéticos.** En la búsqueda de una causa genética que pueda explicar el origen de este síndrome, encontramos que se han descrito casos familiares, aunque aún no se ha dado con ninguna anomalía cromosómica específica ni ha sido establecido ningún patrón de herencia para el síndrome<sup>30</sup>. En contra de esto se han encontrado gemelos monocigotos discordantes para la agenesia sacra. En un estudio de M d'A Crawford<sup>31</sup> en 1992, conociendo la existencia de casos familiares y con afán de descubrir una causa genética que pudiera aportar algo de luz al entendimiento de la etiología de este síndrome, estudió a dos gemelos, nacidos en la semana 34, fruto de una gestación monocorial. Uno de ellos presentó hipospadias, agenesia sacra, hernia inguinal y vejiga neurógena, mientras que el otro carecía de malformaciones esqueléticas o genitourinarias. Después de tipificar el grupo sanguíneo, HLA, y DNA microsátelite, se concluyó que eran gemelos monocigóticos idénticos en un 99.46%. Los fragmentos de DNA microsátelite resultaron ser idénticos entre ambos gemelos. Esta diferencia en gemelos monocigóticos, aunque no permite rechazar una teoría genética, sugiere la intervención de factores medioambientales en el desarrollo del síndrome de regresión caudal.

Otro estudio en gemelos reveló el mismo resultado que el de Crawford, y aportó además que ambos gemelos habían estado expuestos a los mismos factores medioambientales, por lo que no podría ser este síndrome resultado únicamente de las influencias medioambientales, dando pie a continuar con la búsqueda de un factor genético que pueda explicar este desorden<sup>32</sup>.

Durante la búsqueda de patrones repetidos o anomalías genéticas específicas, se han encontrado algunos genes mutados en casos concretos que en condiciones normales serían responsables del correcto desarrollo de la región caudal del embrión. El más relevante es el gen homeobox HLXB9, que ha sido identificado como participante de la agenesia sacra como hallazgo aislado de herencia autosómica dominante o como parte del Síndrome de Currarino, aunque todavía no ha sido establecida la relación de este gen con el origen del Síndrome de Regresión Caudal (Ross, 1998)<sup>33</sup>.

Recientemente, a principios de 2020, un estudio ha revelado otro gen que podría ser responsable del desarrollo de la secuencia de regresión caudal. El gen TBX4 es expresado en varias etapas durante el desarrollo embrionario y parece ser crucial en el desarrollo caudal, siendo descritas asociaciones de variantes monoalélicas de este gen con defectos esqueléticos y de extremidades inferiores. Se estudió a un feto con múltiples malformaciones, entre las que se encontraban la agenesia sacrococcígea,

aplasia bilateral de extremidades inferiores y otras malformaciones genitourinarias y cardíacas. Se halló una variante homocigótica en el gen TBX4, por lo que propone que las variantes bialélicas de TBX4 están asociadas a un fenotipo severo de agenesia sacrococcígea y defectos en las extremidades inferiores<sup>34</sup>. A pesar de los hallazgos genéticos, ninguno ha sido relacionado específicamente con el Síndrome de Regresión Caudal. Estudios posteriores han de determinar si existe una relación entre este y otros genes con el SRC, o si simplemente los genes hallados son causantes de malformaciones concretas que bien puedan formar parte de este o de otro síndrome.

Por el momento, los hallazgos discordantes en gemelos idénticos, la gran variedad de malformaciones y la ausencia de patrones genéticos claramente relacionados con el síndrome y no solo con malformaciones que pueden pertenecer a éste o a otros síndromes, la cantidad de órganos involucrados y la ausencia de repetición de patrones idénticos en sucesivos embarazos, hacen que se desestime a día de hoy una teoría genética<sup>35</sup>.

**-Otros factores.** Determinadas sustancias como las sales de litio, el azul de tripano, sulfuros, cisteínas o el ácido retinoico han demostrado suprimir el desarrollo correcto de la notocorda, por lo que la exposición del feto a diferentes teratógenos en un periodo crítico para el desarrollo embrionario podría ser responsables del desarrollo del síndrome de regresión caudal<sup>11,36,37,38</sup>.

Todos los hallazgos descritos sugieren, vistos en conjunto, la existencia del síndrome de forma esporádica, que intervienen números factores externos anteriormente comentados y donde podrían intervenir los medioambientales junto a cambios drásticos como pudiera originar la temperatura materna en problemas de salud o incluso déficits vitamínicos en la dieta<sup>39</sup>.

Desde que Bernard Duhamel<sup>1</sup> describió el síndrome de regresión caudal, son numerosos los estudios los que han encontrado hallazgos muy similares a los suyos. La gran variedad de malformaciones y los distintos grados en los que se puede manifestar hacen difícil establecer unos límites claros de lo que pertenece al síndrome o lo que se englobaría dentro de otro. Aun así, diferentes estudios aportan datos sobre las formas más frecuentes, las características más típicas, y la forma de poder reconocer este síndrome y sus patologías asociadas, así como la forma de distinguirlo de otras patologías similares.

En 1952, Moore and Lawrence<sup>4</sup> describieron, tras el estudio de 34 necropsias de bebés fallecidos por malformaciones anorrectales, que 33 de los 34 fallecidos tenían asociadas otras anomalías (97%). Posteriormente, en un estudio de 1957<sup>3</sup>, se describe la baja incidencia de malformaciones anorrectales, añadiendo que, en caso de existir, se asocian hasta en un 72% con otras anomalías, por lo que es poco frecuente encontrar las anomalías anorrectales como un hallazgo aislado. Williams y Nixon (1957)<sup>40</sup> describieron también las malformaciones anorrectales, destacando las anomalías vertebrales como las más frecuentemente asociadas.

Los hallazgos de autores como Moore o Parkkulainen, motivaron a Duhamel en 1961 a realizar un estudio con 125 casos de malformaciones anorrectales, tratando de averiguar con qué otro tipo de malformaciones se relacionaban y con qué frecuencia (Tabla 2).

<u>Autor</u>	<u>Estudio</u>	<u>Resultados</u>	<u>Año</u>
<b>Moore, T</b> <b>Laurence, E</b>	34 casos con malformaciones anorrectales	33 pacientes asocian otras anomalías (97%)	1952
<b>Parkkulainen</b>	56 casos con malformaciones anorrectales	Asociado a otras anomalías entre el 22 y el 72 % de los casos	1957
<b>Williams y Nixon</b>	8 casos con malformaciones anorrectales	Asociado mayoritariamente a anomalías vertebrales	1957
<b>Duhamel B</b>	125 casos de malformaciones anorrectales	60% con otras malformaciones (76 casos)	1961

**Tabla 2.** Primeros hallazgos en el síndrome de regresión caudal <sup>1,3,4,40</sup>

Duhamel describió los 125 casos, observando un 60% de malformaciones asociadas, entre estas las anomalías vertebrales representaron un 40%, las urinarias un 19.2%, las genitales un 13.6% y las de extremidades inferiores un 10.4%. Un 25.6 % correspondían a otras anomalías como son las cardíacas o las faciales. Desglosando estas en sus subtipos se encontraron malformaciones:

**-Vertebrales.** La agenesia sacra como hallazgo más frecuente, aunque también agenesia de coxis, agenesia lumbar o incluso de alguna vertebra torácica, dismorfias vertebrales o hemi-vértebra. Estos son algunos de los tipos de malformaciones vertebrales, y se hallan aisladas o en asociación entre algunas de ellas. <sup>41,42</sup>

**-Genitourinarias.** La agenesia renal constituye la malformación urinaria más común (24%) y es también frecuente la anomalía uterina.

**-Extremidades inferiores.** Varían desde deformidades de los pies, a defectos en las articulaciones y en la posición de las piernas, comparables a los fenotipos que Duhamel observaba y que denominó "anchipod".

Relacionando los estudios anteriores con el que realizó posteriormente Bernard Duhamel(Tabla 2), se determina que el síndrome de regresión caudal incluye en diferente proporción **anomalías anorrectales, genitourinarias, de extremidades inferiores y de la columna lumbosacra**. Generalmente, la anomalía más frecuentemente encontrada va a ser la **agenesia sacra**, acompañada o no de otras malformaciones en grados variables, por lo que algunos autores hablan de agenesia sacra o agenesia caudal como sinónimo del síndrome de regresión caudal<sup>11</sup>. Mientras que el síndrome de regresión caudal es una entidad clínica, la agenesia sacra es un hallazgo radiológico que puede estar presente en otras patologías<sup>43</sup>.

Renshaw<sup>5</sup> clasificó en 1978 los tipos de agenesia sacra según criterios morfológicos, con el fin de relacionar el tipo de malformación con el resto de hallazgos, basándose en clasificaciones previas como las de Foix y Hillemand de 1924<sup>44</sup> o la de White and Klauber de 1976<sup>45</sup>, y hallando una correspondencia entre el nivel de déficit neurológico y el nivel de déficit vertebral. Aunque el nivel de déficit motor si correspondió con el nivel de déficit vertebral, el nivel de pérdida sensitiva se correspondió con un nivel más bajo que el motor<sup>5</sup>(Tabla 3).

#### **CLASIFICACIÓN DE LA AGENESIA SACRA POR RENSHAW**

- **TIPO I:** *Agenesia sacra unilateral parcial o total*
- **TIPO II:** *Agenesia sacra parcial con defecto simétrico bilateral / Hipoplasia sacra / Articulación estable entre Ilión y S1*
- **TIPO III:** *Agenesia sacra total y agenesia lumbar variable. Ilión se articula con los laterales de la vértebra presente más inferior*
- **TIPO IV:** *Agenesia sacra total y agenesia lumbar variable. La vertebra más interior descansa sobre un Ilión fusionado*

**Tabla 3.** Clasificación de Renshaw de la agenesia sacra

Con el fin de encontrar características comunes y continuar afinando en la delimitación de lo que debería incluirse dentro del Síndrome de Regresión Caudal, se realizó un estudio dirigido por Pang<sup>11</sup> entre 1979 y 1991, donde se siguieron a 34 pacientes diagnosticados de agenesia sacra en el servicio de neurología de los centros médicos de la Universidad de Pittsburg(Tabla 4).

**ANOMALÍAS ACOMPAÑANTES DE LA AGENESIA  
SACRA POR DACHLING PANG (1979-1991)**

4 pacientes con complejo <b>OEIS</b>	2 pacientes con síndrome <b>VACTERL</b>	2 pacientes con malformaciones <b>cardíacas</b>
8 pacientes con anomalías <b>genitourinarias</b>	1 caso de <b>extrofia vesical</b>	4 pacientes con <b>malformaciones vertebrales</b>
13 pacientes con <b>deterioro neurológico motor y disfunción vesical</b>	8 pacientes con <b>lesiones cutáneas</b>	2 pacientes con masa resultante de <b>lipomeningocele</b>

**Tabla 4.** Hallazgos acompañantes de la agenesia sacra<sup>11</sup>.

Como se observó, la agenesia sacra puede acompañarse de múltiples malformaciones. Existen además otros síndromes y asociaciones que incluyen la agenesia sacra u otras malformaciones entre sus características, por lo que hay que realizar un buen trabajo diagnóstico y no limitarse a lo externamente visible, ya que podrían dejarse pasar malformaciones graves o incluso incompatibles con la vida si no son identificadas a tiempo.

Es posible que lo más visible sea una deformidad en la región lumbar, acompañada de caderas estrechas, hipoplasia glútea y aplanamiento del pliegue interglúteo. Las deformidades de las extremidades inferiores acompañantes pueden ir desde deformidades aisladas de los pies hasta deformidades complejas como hipoplasia femoral, contracturas en flexión o atrofia muscular<sup>10</sup>. El caso más extremo sería la agenesia lumbosacra completa y la fusión de ambas extremidades inferiores, que es lo que conocemos como sirenomelia.

A raíz de la publicación del estudio en 1993, Pang modifica la Clasificación de Renshaw<sup>5</sup> incluyendo todos los subtipos hallados y su imagen radiológica correspondiente, basándose en las cuatro clasificaciones previas e intentando unificar todos los hallazgos hasta la fecha (Tabla 5).

## CLASIFICACIÓN DE LA AGENESIA SACRA POR PANG

- ✓ **TIPO I:** *Agenesia sacra total con desaparición de alguna vértebra lumbar*
  - *IW (wide): Se mantiene el diámetro pélvico transverso. Ilión se articula con los laterales de la última vértebra presente*
  - *IN (narrow): Se estrecha el diámetro pélvico transverso. Ilión fusionado.*
- ✓ **TIPO II:** *Agenesia sacra total con todas las vértebras lumbares presentes*
  - *IIW. Se mantiene el diámetro. Ilión se articula con L5*
  - *IIN. Se estrecha el diámetro. Ilión fusionado.*
- ✓ **TIPO III:** *Tipo más frecuente<sup>10</sup>. Agnesia sacra subtotal, al menos S1 está presente. La articulación iliaca con lado rudimentario sacro mantiene diámetro pélvico normal.*
- ✓ **TIPO IV:** *Hemisacro.*
  - *IVA: Ausencia completa de un hemisacro,*
  - *IVB: Ausencia de un hemisacro y parte del otro*
  - *IVC: Hemisacro subtotal bilateral*
- ✓ **TIPO V:** *Agenesia coccígea.*
  - *VA: Total*
  - *VB: Subtotal*

**Tabla 5.** Clasificación de la agnesia sacra por Pang<sup>11</sup>.

Después de la clasificación realizada por Pang, donde pareció evidenciarse lo que cabría esperar para el síndrome de regresión caudal, Balioğlu<sup>43</sup> publicó en el año 2016, 38 casos de agnesia sacra o síndrome de regresión caudal, con el fin de identificar también las anomalías asociadas, y asociarlas al impacto en la función de cada sistema y en la vida de cada paciente. Se estudió la evolución de 38 pacientes con agnesia sacra entre el año 2006 y 2013. Se clasificaron en dos grupos, el grupo A, incluyendo a los pacientes con mielomeningocele y el grupo B, con los pacientes sin esta asociación.

Fueron clasificados por el sistema de Renshaw y usaron técnicas de imagen para identificar la vértebra más caudal y la presencia de otras anomalías como escoliosis o cifosis. También fueron evaluados para identificar la presencia de anomalías gastrointestinales, urogenitales, musculoesqueléticas, neurológicas e integrando sus antecedentes prenatales.

Presentaron resultados similares a los ya publicados, pero aportaron más evidencias que nos permiten una mejor clasificación de este síndrome. Así, la anomalía vertebral más frecuentemente asociada a la agenesia sacra es la escoliosis, identificada en un 86.8% de los pacientes, seguido de la cifosis, hallada en un 52.6% de los casos. Las formas de agenesia lumbar más leves fueron más prevalentes en el grupo que no presentaba mielomeningocele. 23 pacientes presentaron patologías gastrointestinales, 24 genitourinarias y 8 cardiovasculares. En cuanto a otras anomalías frecuentemente halladas destacan la hemivértebra, déficits en las extremidades inferiores y patología medular, llegando hasta un 30% los casos sin posibilidad de deambulaci3n.

Aunando los resultados de las publicaciones previas, las manifestaciones clínicas del síndrome de regresión caudal, aunque varían en dependencia de cada caso, van a englobar por sus características:

1. Agenesia sacra o lumbosacra y otras posibles anomalías vertebrales como la escoliosis.
2. Malformaciones anorrectales como ano imperforado.
3. Malformaciones genitourinarias, que podrán manifestarse en forma de vejiga neur3gena, infecciones de orina de repetici3n o incontinencia urinaria
4. Malformaciones de las extremidades inferiores. Se podr3 identificar una deformidad en la regi3n lumbar, acompaãada de caderas estrechas, hipoplasia glútea y aplanamiento del pliegue interglúteo<sup>10</sup>. Las piernas podr3n encontrarse en flexi3n y rotaci3n externa e hipot3nicas.

Sabiendo las características que se engloban dentro de este síndrome, pero conociendo que hay muchos otros que pueden simularlo, es necesario identificar todas las posibles malformaciones una vez hallado un signo o sntoma guía.

En función de cada caso y de los recursos disponibles en cada hospital donde se realice el diagnóstico, se podrán realizar diferentes técnicas, que permitirá llegar a un diagnóstico prenatal o postnatal. Si bien el diagnóstico prenatal es lo más recomendable de cara a un correcto manejo desde el nacimiento o bien con vistas a una interrupción temprana voluntaria del embarazo, no siempre va a ser posible por lo que habrá que examinar íntegramente al recién nacido en busca de cualquier anomalía, llegándose así a un diagnóstico postnatal.

**Diagnóstico prenatal.** Va a estar fundamentado en los hallazgos ecográficos de los sucesivos controles durante el embarazo.<sup>46</sup> Aunque no sea posible un diagnóstico definitivo con la ecografía del primer trimestre debido a que la osificación es aún incompleta en el embrión, si es posible identificar signos ecográficos tempranos como disminución de la longitud cráneo-caudal y una apariencia anormal del saco vitelino<sup>47</sup>. Ya en el segundo trimestre, una vez completada la osificación del sacro, parte anatómica más relevante para la identificación de potenciales embriones afectados de SRC, podrán ponerse de manifiesto alteraciones del mismo o incluso su ausencia. También es posible objetivar agenesias lumbares y otras anomalías de la columna vertebral. Si no fuera posible la visualización del feto por oligohidramnios, estaría indicada la realización de una amniocentesis para favorecer la evaluación de las extremidades inferiores, así como de malformaciones importantes que, de pasar desapercibidas, comprometerían considerablemente el pronóstico de estos casos.

Siendo que la agenesia sacra se acompaña de otras malformaciones bien conocidas, podrán identificarse también durante los controles ecográficos algunas de ellas como la agenesia renal o malformaciones en las extremidades inferiores, pudiendo objetivar deformidad en los ángulos de flexión y en la angulación de los pies. Encontrar al feto en posición de "Buda" o "rana" es un hallazgo bastante usual (feto mantiene las extremidades inferiores en triple flexión).<sup>48</sup>

Aunque sí que se ha visto una asociación entre estos hallazgos y la presencia de oligohidramnios, no se han encontrado evidencias acerca de la utilidad de las características del mismo para el diagnóstico de SRC ni de marcadores presentes en el líquido amniótico que pudieran justificar una amniocentesis, pero ante la presencia de

hallazgos comunes entre éste y otros síndromes, y siendo que algunos de ellos sí que presentan marcadores enzimáticos o genéticos para su diagnóstico, es posible la realización de técnicas invasivas como la amniocentesis para lograr un diagnóstico de certeza de entidades que presentan más malformaciones asociadas como la trisomía 21 o mutaciones concretas en determinados cromosomas<sup>49,50</sup>. Una vez fundamentada la sospecha prenatal mediante las técnicas ecográficas, es importante analizar el contexto, por lo que la realización de una adecuada historia clínica permitirá conocer los factores maternos por lo que haya podido desencadenarse esta patología. La diabetes materna será el primer factor a determinar, ya que es el más relacionado con malformaciones fetales y concretamente con el SRC. Los casos familiares también serán de estudio por si existiera un patrón de herencia concreto, debiéndose averiguar la existencia de agenesia sacra en algún familiar, además de preguntar por casos de estreñimiento crónico en la familia, dolor pélvico, dificultades para caminar o disfunción esfinteriana. Otros factores altamente relacionados con el síndrome de regresión caudal como son el consumo de alcohol, la hipertermia materna o fármacos como las sales de litio o el ácido retinoico tendrán que ser reflejados en la historia clínica ya que podrían explicar la aparición y servir también para la investigación de otros factores probablemente relacionados.<sup>51 52</sup>

La técnica que más información va a aportar acerca de las malformaciones presentes en el feto, y que presenta como ventaja además la inocuidad tanto para la madre como para el feto, es la resonancia magnética nuclear. Podrá realizarse esta técnica para una mejor caracterización de las anomalías asociadas a las halladas previamente durante los controles ecográficos y analíticos durante el embarazo. Es recomendable realizar un corte sagital de la región lumbosacra, que aportará datos de la curvatura, integridad, y elementos como el cono medular (identificable como un triángulo oscuro rodeado por dos líneas ecogénicas en el extremo caudal de la médula espinal) el saco dural, masas como mielocelo o meningocele o el fillum terminale (identificable como un filamento fibroso en la punta del cono medular que se extiende en sentido caudal y se divide en un segmento intradural y otro extradural)<sup>53</sup>.

Una vez identificadas todas las estructuras y las malformaciones asociadas, se procederá a informar a la gestante acerca de la posibilidad de interrupción del embarazo en función del pronóstico de cada posibilidad etiológica y las semanas de gestación (Ley orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo).

**Diagnóstico postnatal.** Los casos en los que por diversas razones no se hayan beneficiado de un diagnóstico prenatal, lo tendrán que hacer con un diagnóstico precoz. La exploración física es la herramienta fundamental para orientar correctamente el diagnóstico. Ante cualquier signo externo de agenesia sacra como puede ser una deformidad en la región lumbar, acompañada de caderas estrechas, hipoplasia glútea y ano imperforado, aplanamiento del pliegue interglúteo o deformidades de las extremidades inferiores aisladas o complejas, está indicada realizar una prueba de imagen<sup>10</sup>. También puede presentarse como un recién nacido incapaz de eliminar meconio.

-Rx. La primera prueba diagnóstica a realizar es una radiografía lumbosacra que permitirá el diagnóstico de agenesia sacra, así como su clasificación en función de la morfología según Pang<sup>11, 30</sup>.

- RMN. Se completará el estudio mediante una Resonancia Magnética Nuclear que permitirá conocer las características medulares y vertebrales con más precisión, así como otras anomalías de partes blandas como tejido blando dentro del canal espinal, estenosis del saco dural o médula espinal anclada<sup>54</sup>.

Tras analizar los datos extraídos de la revisión bibliográfica del SRC, la agenesia sacra es un hallazgo aislado inusualmente encontrado. Es por esto que la presencia de agenesia sacra y su hallazgo en alguno de los controles durante el embarazo o el diagnóstico de alguna malformación comúnmente asociada a ella en cualquier momento de la vida del recién nacido, requiere un análisis exhaustivo y completo del feto o recién nacido, ya que entre el 60% y el 97% de los casos, presentarán otras anomalías asociadas de la médula espinal, anorrectales, genitourinarias, defectos en la pared abdominal y de las extremidades inferiores. Una completa historia clínica y exploración física, acompañada de las pruebas radiológicas pertinentes y de diagnóstico diferencial son la clave para el pronto y correcto abordaje de cada caso.

La agenesia sacra, así como otras malformaciones, pueden formar parte de numerosos síndromes, por lo que un diagnóstico diferencial es imprescindible (Tabla 6).

- **SIRENOMELIA.** Como extremo más severo del síndrome de regresión caudal o bien como otro síndrome distinto, según autores. Los casos con sirenomelia severa son incompatibles con la vida, y en los casos en los que la severidad no sea tan extrema, la fusión de ambas extremidades inferiores es muy característica. Suelen ser diagnosticados durante el embarazo por la presencia de una única arteria umbilical y la presencia de ambas extremidades inferiores fusionadas con el posible hallazgo de un único hueso femoral.

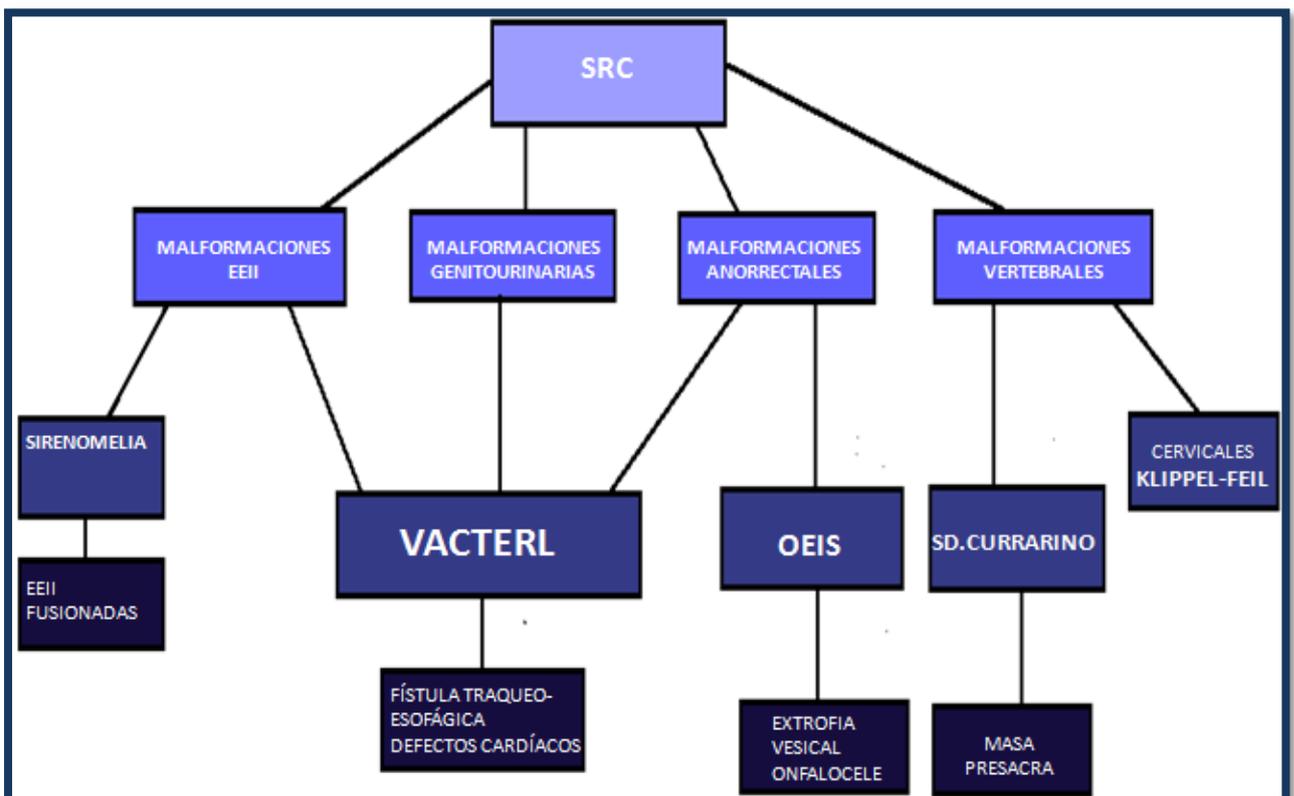
- **SD. DE KLIPPEL-FEIL.** Ante la presencia de deformidades en la región lumbar, se podrán objetivar también dismorfias vertebrales por falta de segmentación de los segmentos cervicales, lo que provoca la fusión de las vértebras cervicales. La triada clínica de este síndrome consiste en cuello corto, implantación baja del cabello y limitación de los movimientos del cuello.

- **VACTERL.** Esta asociación está definida típicamente por la presencia de tres de los siguientes: defectos vertebrales, atresia anal, fístula traqueoesofágica, defectos cardíacos, anomalías renales y anomalías en las extremidades inferiores. En este caso, la presencia de algún defecto vertebral característico de esta asociación como son las vértebras en mariposa o vértebras fusionadas, justificaría la realización de una tomografía computarizada para descartar el resto de anomalías que componen esta asociación<sup>55</sup>

-**SÍNDROME DE CURRARINO:** Consiste en una triada característica en la que se encuentran malformaciones anorrectales, anomalías vertebrales y la existencia de una masa presacra. Será por tanto imprescindible el examen completo de la región. Es típico encontrar hemiagenesia sacra acompañada de una masa presacra. Esta masa puede tratarse de un teratoma, lipoma, meningocele, tumor desmoide o incluso una masa quística.<sup>56</sup> Aunque no se encuentre una masa no se debe descartar un Síndrome de Currarino, ya que el crecimiento de la misma puede ser lento.

Puede ser un síndrome que pase desapercibido ante la ausencia de masa y de síntomas intestinales como la incontinencia fecal, siendo los 5 años la edad media de diagnóstico de esta masa presacra y consecuentemente del Síndrome de Currarino<sup>57</sup>. Este síndrome ha sido asociado a la mutación intragénica del gen MNX1 (HLXB9) en el cromosoma 7q36, por lo que ante el hallazgo de la triada clásica que caracteriza el síndrome, podría realizarse la secuenciación de este gen para confirmar el diagnóstico y así poder informar a los padres acerca de la posibilidad de una herencia dominante, presente en la mitad de los casos de este síndrome, aunque con penetrancia y presentación variable<sup>56,58,59</sup>.

**-OEIS.** El complejo OEIS incluye el onfalocele como defecto de la pared abdominal, así como extrofia vesical, ano imperforado y defectos de la columna vertebral. El diagnóstico de este complejo suele realizarse mediante la ecografía en el segundo trimestre de gestación, ante la presencia de onfalocele o extrofia vesical. Si esto no fuera posible, podría identificarse como agenesia sacra y posteriormente, en el nacimiento, objetivar defectos en la pared abdominal, y otros hallazgos como ano imperforado o epi/hipospadias, que han sido asociados a este complejo<sup>60</sup>.



**Tabla 6.** Identificación del síndrome de regresión caudal. Adaptación a partir de la bibliografía consultada

El tratamiento de los niños que presentan Síndrome de Regresión Caudal ha dado lugar a un cambio en el pronóstico de estos pacientes, siendo este mejor cuanto más coordinada y precoz es la atención.

Aunque habría que distinguir si el diagnóstico fue prenatal o postnatal, ya que la atención temprana en el recién nacido influye positivamente en su recuperación y pronóstico, las posibilidades terapéuticas en el embarazo son nulas o casi nulas. En cuanto a estas en el recién nacido, hay que profundizar en el estudio de cada caso en concreto, pero siempre tratándose prioritariamente las afecciones que puedan poner en riesgo la vida del paciente.

En los recién nacidos con complejos como OEIS, VACTERL, o anomalías genitourinarias, la prioridad de tratamiento será el cierre del onfalocele, internalización de la vejiga, construcción de ileostomía de descarga... Las anomalías anorrectales o las fístulas traqueo-esofágicas suelen intervenir el primer día de vida. También serán de máxima prioridad los procedimientos de derivación urinaria para evitar daños progresivos y preservar tanto función renal como la continencia. Ante signos como bacteriuria, reflujo o uréter dilatado es necesario tratar de forma urgente.

Además de las malformaciones genitourinarias, también serán prioritarias las intervenciones en los escenarios con compromiso medular que podrían esconder lipomas, mielocelos... En los casos de estenosis dural la prioridad es la descompresión mediante osteotomía<sup>11</sup>. Cuadros que pueden pasar desapercibidos en el recién nacido podrán presentarse en forma de déficit neurológico progresivo posteriormente y serán indicación quirúrgica urgente.

Las malformaciones vertebrales como la agenesia sacra son el siguiente objetivo de tratamiento. Aunque cuanto más precoz se trate, mejor pronóstico tendrá el paciente, no son de carácter urgente si el paciente es capaz de deambular y mantiene una adecuada estabilidad. En función de cada caso se optará por una modalidad terapéutica.

**Cirugía.** Los pacientes con agenesia tipo III y IV de Renshaw, son los pacientes que presentan un mayor grado de escoliosis/cifosis e inestabilidad, por lo que está indicada una intervención quirúrgica de forma temprana. La ausencia de una corrección

quirúrgica temprana y estabilización de la columna tiene un importante significado en la función de otros órganos y disminuye la esperanza de vida de estos pacientes. La cirugía pretende reducir la cifosis o escoliosis acompañante, así como la inestabilidad de la columna vertebral, con el fin de posibilitar la sedestación y bipedestación alineada del individuo, facilitándose la creación de condiciones favorables para el adecuado crecimiento de su columna, tórax y órganos internos. La intervención quirúrgica está también indicada en pacientes con déficits neurológicos progresivos, asociados con lesiones de médula espinal como son las estenosis del saco dural, mielomeningoceles o lipomas que se han visto asociados con agenesia sacra<sup>11</sup>. El tratamiento va a consistir en la liberación de los tejidos blandos u osteotomías. También es necesaria la corrección quirúrgica de anomalías ortopédicas y urológicas cuando están presentes<sup>22,30</sup>.

**Fisioterapia y rehabilitación.** La rehabilitación y la fisioterapia en edad temprana, de forma aislada, no aporta resultados significativos. Si aumenta su eficacia si se combina con las técnicas quirúrgicas o con el tratamiento con hormona de crecimiento<sup>61</sup>.

**Hormona de crecimiento.** La eficacia de la hormona de crecimiento fue objetivada en un estudio de Devesa<sup>62</sup> publicado en 2017, en el que se comenzó el tratamiento con un lactante de 9 meses afecto de Síndrome de Regresión Caudal, con agenesia sacra e interrupción en L2-L3. Presentaba además agenesia renal, vejiga e intestino neurógenos y un déficit en la inervación de las extremidades inferiores. Después de 5 años de tratamiento combinado con rehabilitación y fisioterapia, se logró una corrección de las alteraciones nerviosas, así como del control de esfínteres, logrando la deambulacion con ayuda de muletas y siendo el primer caso descrito con SRC en el que se corrigen déficits neurológicos, previamente considerados como irreversibles.

El pronóstico del Síndrome de Regresión Caudal va a depender de la severidad de las malformaciones vertebrales y la presencia de anomalías asociadas, siendo diferente para cada caso. Es importante distinguir el tipo de agenesia sacra, ya que cada uno está asociado de forma más frecuente con déficits concretos. Cuando se presenta una agenesia total con compromiso lumbar, existe un riesgo elevado de inestabilidad sacroiliaca, cifosis y paraplejia. En cambio, los casos con agenesia sacra parcial no suelen presentar consecuencias ortopédicas. Aun así, la única alternativa verdaderamente eficaz es la prevención de los factores de riesgo, ya que en general la consecución de objetivos durante el seguimiento a largo de los pacientes intervenidos y tratados no ha sido muy satisfactoria.<sup>12</sup>

Un estudio de cohortes retrospectivo publicado en 2019 por Vissarionov<sup>61</sup> y su equipo, en el que se siguieron doce pacientes con SRC intervenidos quirúrgicamente, con el fin de evaluar resultados a corto y mediano plazo, reveló datos a favor de un buen pronóstico en algunos casos.

La agenesia sacra de los pacientes del estudio fue clasificada según Renshaw, teniendo en cuenta el nivel de inestabilidad espinopélvica, enfocando así un planteamiento quirúrgico o uno conservador. 5 pacientes presentaron una agenesia tipo III de Renshaw y 7 pacientes una agenesia tipo IV de Renshaw. La anatomía y antropometría de las estructuras vertebrales y deformidades acompañantes fue descrita mediante radiografía, TC Y RMN. Los pacientes fueron examinados antes de la cirugía, inmediatamente después de la misma, y fueron sometidos a un seguimiento a los 6, 12 y 18 meses postoperatorios y posteriormente a un control anual. El abordaje quirúrgico consistió en una osteotomía correctora de la cifosis, así como la fijación de la columna para abordar la inestabilidad espinopélvica. Los pacientes con agenesia tipo III fueron movilizados entre el tercer y décimo día, y los que presentaban agenesia tipo IV entre el decimoséptimo y el vigesimoprimeros. Antes de la cirugía, se observó que los pacientes con tipo III mantuvieron la capacidad de levantarse con ayuda, pero no lograron la movilidad independiente. A la exploración neurológica destacaba las paraparesias periféricas distales, conservándose la sensibilidad termoalgésica y dolorosa.

Presentaban disfunción intestinal y urinaria. Los pacientes tipo IV presentaron contracturas en la cadera, rodillas, así como deformidades en las extremidades

inferiores. Los movimientos activos de las extremidades inferiores estaban ausentes, preservando un grado de movilidad pasiva de entre 5 y 10 grados. La sensibilidad termoalgésica y dolorosa de los pacientes estaba ausente y presentaban también disfunción intestinal y urinaria. En el estudio postoperatorio, tres pacientes con tipo III lograron una mejora de la función motora después de la corrección quirúrgica y adquirieron la capacidad de deambulación independiente. También lograron un control de la defecación y de la micción. Los pacientes con tipo IV lograron una mejoría en la estabilidad de la columna logrando una sedestación fisiológica y también de cara a las relaciones sociales.

Además de las anomalías vertebrales, el tipo y grado de anomalías asociadas influirá en el pronóstico de cada caso. Se asocian a peor pronóstico las anomalías genitourinarias como podrían ser la extrofia vesical o la agenesia renal. Los signos de déficit neurológico como la atrofia muscular o la incapacidad de movilización de las extremidades inferiores ensombrecen considerablemente el pronóstico, así como las malformaciones anorrectales asociadas a disfunción de esfínteres. Otro factor que marcará el pronóstico de los pacientes con Síndrome de Regresión Caudal es el momento en el que se realiza el diagnóstico, ya que el diagnóstico prenatal de anomalías que comprometen el canal medular puede evitar una intervención quirúrgica tardía y con posibles déficits irreversibles<sup>55</sup>.

En líneas generales, son pacientes con inteligencia normal y preservan todas sus capacidades mentales. Generalmente se encuentra comprometida la función sexual por los nervios sacros involucrados, aunque también se ha descrito la preservación en algún caso gracias a la cirugía<sup>63</sup>.

La morbilidad que presentan a largo plazo son vesicopatías neurogénicas y déficits neuromusculares en las extremidades inferiores. La ausencia de contractilidad detrusor da lugar a daño renal y a infecciones de repetición. Se ha logrado también preservar con sondaje intermitente la continencia de algunos casos<sup>58</sup>.

Los pacientes con sirenomelia tienen un pronóstico fatal, aunque se ha descrito un caso en el que se realizó una corrección y separación de las extremidades, así como una intervención para restaurar la función renal<sup>22</sup>.

La baja incidencia y prevalencia del Síndrome de Regresión Caudal dificulta la ampliación de su conocimiento mediante estudios más significativos. A pesar de haber sido descrito a principios de los años 60 por Bernard Duhamel no se ha avanzado sobre este tema como cabía esperar. Se han realizado numerosos estudios durante cada década hasta la fecha actual sin mostrar resultados relevantes respecto a los previos. Sería necesaria la coordinación para realizar estudios multicéntricos en los que se incluyera un mayor número de pacientes a estudio para lograr avanzar en el conocimiento de este síndrome, sus causas, y un tratamiento precoz que pudiera evitar el SRC o por lo menos mejorar considerablemente el pronóstico de los casos.

Según describe Duhamel y autores posteriores, la sirenomelia parece ser la forma más severa del SRC, aunque algunos autores la consideran como otra entidad debido a la causa que se cree que lo propicia. Si bien el origen podría ser distinto y por ello estaría correctamente clasificada como otra patología, se han descrito casos de SRC con factores de depleción sanguínea y de sirenomelia sin ellos. La ausencia de diferencias significativas entre ambas corrientes por el momento, hace que parezca erróneo concluir que su origen es distinto, existiendo evidencia a favor de que sean espectros extremos de un origen común.

Ante el desconocimiento de una causa concreta que propicie el SRC, la multifactorialidad de este síndrome hace difícil su prevención y su diagnóstico. Ante la ausencia de un patrón repetitivo, parece que son varios los factores que intervienen (diabetes materna, depleción sanguínea, factores genéticos...) y por lo tanto lógico el amplio espectro de malformaciones presentes, pero también es posible que exista una única causa aun por conocer y que sean los factores conocidos como la diabetes, los fármacos o las mutaciones genéticas los que marquen las diferencias y aporten la variabilidad entre los casos.

Aunque la diabetes sea el factor más asociado al Síndrome de Regresión Caudal, no lo hace de forma exclusiva, postulándose entonces la acción de algún gen diabetogénico como responsable de la susceptibilidad del feto. Si esto fuera cierto debería existir una asociación también entre la diabetes paterna y el síndrome de regresión caudal pero esta relación no se ha encontrado, lo que invita a la futura

investigación de susceptibilidad para este síndrome y factores paternos o maternos relacionados con ella.<sup>11</sup>

Debido a que la anomalía más hallada es la agenesia sacra, numerosos autores coinciden en considerar la agenesia sacra como sinónimo de SRC, pero existen otros síndromes que pueden englobar la agenesia sacra entre sus características, por lo que se podrían confundir patologías.

Gracias al seguimiento ecográfico durante el embarazo es posible la detección de numerosas malformaciones, pero no de todas ellas. La prueba de elección ante la sospecha de lesión medular o genitourinaria es la RMN, pero al no tener una indicación programada durante el embarazo, es posible que se puedan pasar por alto patologías relevantes. Siendo que el tratamiento disponible en la actualidad no logra resultados en todos los casos y que la respuesta depende del momento del diagnóstico y de las características del paciente, parece conveniente invertir en técnicas de diagnóstico prenatal para posibilitar adelantar la toma de decisiones y modificar así el pronóstico de estos pacientes.

## CONCLUSIONES

1. El Síndrome de Regresión Caudal es un síndrome con una incidencia de 1 cada 25.000-100.000 recién nacidos que engloba un abanico de malformaciones de grado variable, desde aisladas hasta combinadas entre ellas.

2. La etiología del Síndrome de Regresión Caudal es aún desconocida, aunque se ha objetivado una gran fuerza de asociación del SRC con la diabetes materna.

3. Las anomalías más frecuentemente encontradas en los pacientes con SRC son las vertebrales, anorrectales, urogenitales y las de extremidades inferiores. De todas ellas la anomalía más hallada la agenesia sacra, y su tipo más frecuente la tipo III según la Clasificación de Pang (la más aceptada en la actualidad) y la tipo II de la clasificación de Renshaw.

4. Las malformaciones aisladas son relativamente infrecuentes por lo que el hallazgo de una de ellas obliga a descartar otras asociadas.

5. Existen otros síndromes y asociaciones descritas que comparten características similares con el SRC, por lo que es fundamental la realización de un diagnóstico diferencial otras patologías.

6. El diagnóstico prenatal resulta fundamental para el tratamiento precoz de estos pacientes, siendo el método de elección las ecografías realizadas durante los sucesivos controles durante el embarazo.

7. El tratamiento va dirigido a las complicaciones que puedan comprometer la vida de los recién nacidos, y posteriormente a aportar estabilidad y recuperar los daños mediante la combinación de cirugía y rehabilitación.

8. El pronóstico de estos casos varía en función de los déficits previos al tratamiento, de la calidad de diagnóstico prenatal, de la multidisciplinariedad y coordinación del equipo y de la respuesta al tratamiento por parte de cada paciente.

1. Duhamel B. **From the mermaid to anal imperforation: The syndrome of caudal regression.** Arch Dis Child.1961;30:152-155.
2. Wolff E. **La science des monstres.** Collection L'Avenir de la Science.Vol 27. Paris: Gallimard;1948
3. Parkkulainen, K V. **Sacrococcygeal and urological anomalies in connection with congenital malformations of anus and rectum. A preliminary report.** Ann Pediat Fenn. 1957;(3):51.
4. Moore TC, Lawrence EA. **Congenital malformations of the rectum and anus. Associated anomalies encountered in a series of 120 cases.** Surg Gynec Obstet.1952;95:281.
5. Renshaw TS. **Sacral agenesis. A classification and review of twenty-three cases.** J Bone Joint Surg.1978;60A:373-383.
6. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. **Embriología clínica.**9ª ed. España. Ed. Elsevier Saunders;2013.
7. Müller F, O'Rahilly R. **The development of the human brain, the closure of the caudal neuropore, and the beginning of secondary neurulation at stage 12.** Anat Embryol .1987;176: 413-430.
8. Szumera E, Jasiewicz B, Potaczek T. **Atypical caudal regression syndrome with agenesis of lumbar spine and presence of sacrum – case report and literature review.** J Spinal Cord Med. 2018; 41(4):496-500.
9. Rojansky N, Fasouliotis SJ, Ariel I, et al. **Extreme caudal agenesis. Possible drug-related etiology?** J Reprod Med. 2002;47(3):241-245.
10. Luque MJ, Fernández R, Tuca MJ, Luco M, De Barbieri MF, Tapia JL. **Síndrome de Regresión Caudal: Caso Clínico.** Rev Chil Pediatr. 2010; 81(2): 148-154.
11. Pang D.**Sacral Agenesis and Caudal Spinal Cord Malformations. Clinical Study.** Neurosurgery.1993;32(5).
12. Boulas M. **Recognition of Caudal Regression Syndrome.** Advances in Neonatal Care.2009;(9):220.
13. Pedersen LM, Ygstrup I , Pedersen J .**Congenital malformations in newborn infants of diabetic women. Correlation with maternal diabetic vascular complications.** Lancet.1964;7343:1124-1126.

14. Rusnak SL, Driscoll SG. **Congenital spinal anomalies in infants of diabetic mothers.** Pediatrics. 1965;35:989-995.
15. Cardell B. **The infants of diabetic mothers. A morphological study** J Obstet Gynecol. 1953; 60(6):834.
16. Farquhar JW. **The child of the diabetic mother.**Arch. Dis. Child. 1959; 34(173):76-96.
17. Phillips WA, Cooperman DR, Lindquist TC et al. **Orthopaedic management of lumbosacral agenesis: long-term follow-up.** J Bone Joint Surg Am.1982; 64:1282–1294.
18. Banta JV, Nichols O. **Sacral agenesis.** J Bone Joint Surg.1969;(10):693-70.
19. Gabbe SG. **Congenital malformations in infants of diabetic mothers.** Obstet Gynecol Surv.1977;125:32.
20. Wender-Ozegowska E, Wroblewska K, Zawiejska A, Pietryga M, Szczapa J, Biczysko R. **Threshold values of maternal blood glucose in early diabetic pregnancy-prediction of fetal malformations.** Acta Obstetricia et Gynecol Scand. 2005; 84:17-25.
21. Lindsay CA. **Pregnancy complicated by diabetes mellitus.** In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. 8th ed. St Louis, MO: Mosby; 2006:321-330.
22. Guidera KJ, Raney E, Ogden JA, Highhouse M, Habal M. **Caudal regression: a review of seven cases, including the mermaid syndrome.** J Pediatr Orthop.1991;11(6):743-747.
23. Ylinen K, Aula P, Stenmen UH, Kesaniemi-Kokkanen T, Teramok K. **Risk of minor and major fetal malformations in diabetics with high hemoglobin A1c values in early pregnancy.** Br Med J. 1984; 289:345-346
24. Duraiswami PK. **Comparison of congenital defects induced in developing chickens by certain teratogenic agents with whitose caused by insulin.** J Bone Joint Surg.1955; 37:277-294.
25. Stroustrup-Smith A, Grable I, Levine D. **Case 66: caudal regression syndrome in the fetus of a diabetic mother.** Radiology. 2004; 230:229-233.
26. Stocker JT, Heifetz SA. **Sirenomelia.** Perspect Pediatr Pathol. 1987; 78:451.
27. Twickler D, Budorick N, Pretorius D, Grafe M, Currarino G. **Caudal regression versus sirenomelia: sonographic clues.** J Ultrasound Med. 1993; 12:323-330.

28. Thottungal AD, Charles AK, Dickinson JE, Bower C. 2010. **Caudal dysgenesis and sirenomelia-single centre experience suggest common pathogenic basis.** Am J Med Genet Part A .2010;152A:2578–2587.
29. Gerard M, Layet V, Costa T, et al. **Sirenomelia and caudal malformations in two families.** Am J Med Genet A.2012; 158:1801–1807.
30. Méndez MJ, Cid E, Rodrigo E. **Síndrome de Regresión Caudal.** An Esp Pediatr.1996; 44:405-408.
31. Crawford MD, Chesire J, Wilson TM, Woodhouse CR. **The demonstration of monocigosity in twins discordant for sacral agenesis.** J Med Genet. 1992;29(6): 437-438.
32. Zaw, W, Stone, D. **Caudal Regression Syndrome in Twin Pregnancy With Type II Diabetes.** J Perinatol.2002;22:171–174.
33. Ross A., Ruiz-Perez V, Wang Y et al. **A homeobox gene, HLXB9, is the major locus for dominantly inherited sacral agenesis.** Nat Genet.1998; 20:358–361.
34. Ranganath P, Perala S, Nair L et al. **A newly recognized multiple malformation syndrome with caudal regression associated with a biallelic c.402G>A variant in TBX4.** Eur J Hum Genet .2020.
35. Ogata ES. **Carbohydrate homeostasis.** En: MacDonald MR, Seshia MM, MullettMD, eds. Avery's Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:876-891.
36. Landauer W: **Rumplessness of chicken embryos produced by the injection of insulin and other chemicals.** J Exp Zool.1945; 98:65-77.
37. Kahlan SC, Parimi PS. **Metabolic and endocrine disorders.** En: Martin RJ, FanaroffAA, Walsh MC, eds. Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. Philadelphia, PA: Mosby; 2006:1473.
38. Jones KL. **Recognizable Patterns of Human Malformation.** 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2006:730-731.
39. Zilva SS, Golding J, Drummond JC, Coward KH. **The relation of the fat-soluble factor to rickets and growth in pigs.** Biochem J.1921; 427-437.
40. Williams D, Nixon H. **Agenesis of the sacrum.** Surg Gynec Obstet. 1957; 105(84).
41. Alexander E, Nashold BS: **Agenesis of the sacrococcygeal region.** J Neurosurg.1956; 13:507- 513.

42. Berndon WE, Hochberg B, Baker DH, Grossman H, Santulli TV: **The association of lumbosacral spine and genitourinary anomalies with imperforate anus.** AJNR .1966;98:181-191.
43. Balioğlu MB, Akman YE, Ucpunar H, Albayrak A, Kargın D, Atıcı Y, Büyük AF. **Sacral agenesis: evaluation of accompanying pathologies in 38 cases, with analysis of long-term outcomes.** Child's Nervous System.2016;32(9):1693–1702.
44. Foix C, Hillemand P. **Dystrophie cruce-vesico-fessiere par agenesie sacro-coccygiene.** Rev Neurol. 1924; 42:450-468.
45. White RI, Klauber GT. **Sacral agenesis: Analysis of 22 cases.** Urology.1976;8:521-525.
46. Juan Zepeda J, García M et al. **Secuencia de regresión caudal: caso clínico-radiológico.** Rev Chil Pediatr. 2015;86(6):430-435.
47. Kumar S, Dalmia R, Sharma A. **Caudal regression syndrome-case report and review of literature.** Pediatr Surg Int.2005;21:578--581.
48. García D, Marín V. **Síndrome de regresión caudal: revisión de 12 casos en Teletón Santiago.** Rehabil Integral. 2009; 4:100-106.
49. Levitt MA, Peña A. **Anorectal malformations.** Orphanet J Rare Dis .2007; 2:33.
50. Kacinski M, Jaworek M, Skowronek-Bała B. **Caudal regression syndrome associated with the white matter lesions and chromosome 18p11.2 deletion.** Brain Dev. 2007; 29:164–166.
51. Porsch RM, Merello E, De Marco P, et al. **Sacral agenesis: a pilot whole exome sequencing and copy number study.** BMC Med Genet. 2016; 17:98.
52. Rojansky N, Fasouliotis SJ, Ariel I, Nadjari M. **Extreme caudal agenesis: possible drug-related etiology?** J Reprod Med. 2002; 47:241–245.
53. Blondiaux E, Katorza E, Rosenblatt J, et al. **Prenatal US evaluation of the spinal cord using high-frequency linear transducers.** Pediatr Radiol.2011; 41:374–383.
54. Barkovic AJ, Raghavan N et al. **The wedge-shaped Cord Terminus: A radiographic sign of caudal regression.** AJNR. 1989; 10:1223-1231.
55. Mottet N, Chaussy Y, Auber F, Guimiot F, Arbez-Gindre F et al. **How to Explore Fetal Sacral Agensis Without Open Dysraphism: Key Prenatal Imaging and Clinical Implications.** J Ultrasound Med.2018; 37: 1807-1820.

56. Köchling J, Karbasiyan M, Reis A. **Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Currarino syndrome.** Eur J Hum Genet .2001; 9:599–605.
57. Crétolle C, Zerah M, Jaubert F, et al. **New clinical and therapeutic perspectives in Currarino syndrome (study of 29 cases).** J Pediatr Surg.2006; 41:126–131.
58. Crétolle C, Pelet A, Sanlaville D et al. **Spectrum of HLXB9 gene mutations in Currarino syndrome and genotype-phenotype correlation.** Hum Mutate 2008; 29:903–910.
59. Lowry RB, Sibbald B, Bedard T. **Stability of prevalence rates of anorectal malformations in the Alberta Congenital Anomalies Surveillance System 1990–2004.** J Pediatr Surg.2007; 42:1417–1421.
60. Mallmann MR, Reutter H, Müller AM, Geipel A, Berg C, Gembruch U. **Omphalocele-exstrophy-imperforate anus-spinal defects complex: associated malformations in 12 new cases.** Fetal Diagn Ther.2017; 41:66–70.
61. Vissarionov et al. **Surgical Correction of Spinopelvic Instability in Children With Caudal Regression Syndrome.**Global Spine Journal. 2019; 9(3): 260-265.
62. Devesa J, Alonso A, López N, et al. **Growth Hormone (GH) and Rehabilitation Promoted Distal Innervation in a Child Affected by Caudal Regression Syndrome.** Int J Mol Sci. 2017;18(1):230.
63. Saito M, Kondo A, Kato K. **Diagnosis and treatment of neurogenic bladder due to partial sacral agenesis.** Br J Urol. 1991;67: 472.