



TEMA 1-2020:

Agenesia Sacra

Recibido: 12/10/2018

Aceptado: 21/06/2020

¹ Max Méndez Salazar

² Carina Ortega Coto

³ Mauricio Soto Zúñiga

⁴ Allan Tames Robles

¹ Medico Especialista en Ortopedia Pediátrica. Hospital Nacional de Niños.

² Medico Residente.

³ Medico General.

⁴ Medico General. Servicio de Ortopedia. Hospital Nacional de Niños.

Resumen

La agenesia sacra es una patología congénita infrecuente que afecta a una pequeña parte de la población. Presenta un espectro amplio y variable en cuanto a su presentación clínica. Se han documentado desde casos leves, donde el paciente se encuentra asintomático hasta casos sumamente severos, afectando la capacidad de deambulación y sedestación o incluso presentando sirenomelia. Existen factores que aumentan el riesgo de presentación; siendo el principal la diabetes mellitus durante el embarazo, está, asociada a un gran número de malformaciones congénitas a diferentes niveles, incluyendo los sistemas musculoesquelético, gastrointestinal y genitourinario. También se ha visto que puede coexistir con síndromes como el VACTERL y el Síndrome de Currarino, entre otros. Su diagnóstico puede realizarse tanto prenatal como postnatalmente. Por lo que se debe hacer énfasis en la detección temprana y el manejo individualizado y multidisciplinario de cada paciente, para poder ofrecerles la mejor calidad de vida posible.

Palabras claves

Agenesia sacra; malformaciones congénitas; síndrome de regresión caudal; síndrome de currarino.

Abstract

Sacral agenesis is an infrequent congenital pathology that affects a small part of the population. Its clinical presentation has a wide and variable spectrum, it can range from mild cases, where the patient is asymptomatic, to severe cases, where the patient is not able to walk nor sit or even has a condition known as sirenomelia. There are a number of factors that can predispose the presentation of this pathology, the most notorious one is diabetes mellitus during pregnancy. It has been documented that a great amount of other malformations may be associated with sacral agenesis, these generally involve the musculoskeletal, digestive and urinary systems. Also, there are certain syndromes that have been associated to this malformation, for example VACTERL and Currarino syndrome, among others. The diagnostic may be made prenatally or postnatally. It is essential to make an early diagnosis, and to manage this affection in an individualized manner with a multidisciplinary approach.

Key words

Sacral genesis; congenital malformation; caudal regression syndrome; currarino syndrome.

Introducción

La agenesia sacra es una patología infrecuente a nivel mundial. Representa una alta gama de malformaciones espinales; con gran variabilidad en su presentación que podrían abarcar desde defectos asintomáticas hasta condiciones severas con alto índice de incapacidad y morbilidad. Las malformaciones congénitas vertebrales se han asociado a factores como la diabetes mellitus, la contaminación ambiental, la exposición a sustancias químicas, el pobre control prenatal y la ausencia de suplementación de ácido fólico en las mujeres embarazadas.

A nivel mundial son pocos los casos reportados, oscilan entre 0.01-0.05 por cada 1000 nacidos vivos. Se ha descrito una gran variedad de malformaciones asociadas, sobre todo en las extremidades inferiores y en los sistema gastrointestinal y genitourinario. Esta patología presenta una gran variabilidad en su clínica y en su manejo.

Definición

La agenesia sacra (AS) se da por la ausencia total o parcial del sacro. Puede ser aislada, pero, por lo general, forma parte de un síndrome conocido como el Síndrome de Regresión Caudal (SRC) o secuencia de regresión caudal. Sin embargo, SRC y AS se utilizan en gran parte de la literatura como sinónimos. La AS es una alteración congénita localizada en la parte más caudal de la columna vertebral. La misma se da por defectos durante las semanas 3 a 7 del periodo fetal (1,2).

El término SRC fue utilizado por primera vez en 1961, por Bernard Duhamel, para describir un cuadro clínico dentro del cual se encuentran alteraciones sensitivas y motoras, junto con malformaciones lumbosacras, pélvicas, genitourinarias, gastrointestinales y de miembros inferiores (1,3).

Epidemiología y factores de riesgo

Los defectos del tubo neural varían entre 1-10 por cada 1000 nacidos vivos, abarcando desde anencefalia hasta diferentes tipos de espina bífida: mielomeningocele (90%), meningocele y lipomeningocele⁽⁴⁾. Por su parte se tiene que la agenesia sacra presenta una incidencia entre 0.01

y 0.05 por cada 1000 nacidos vivos, aunque se cree que esta condición ha sido subdiagnosticada. No se ha visto que exista una diferencia significativa entre ambos sexos, y la prevalencia varía mundialmente (5,6,7).

En Costa Rica la incidencia de AS entre el 2010 y 2014 fue de un 0.07 por cada 1000 nacidos vivos, ligeramente superior a la mundial. De estos casos solamente un 15% se asocian a diabetes mellitus materna y 25% presentaron asociación con el Síndrome de Currarino (8).

La etiología de esta patología no es clara, pero se ha visto que hay un gran número de factores de riesgo que propician su aparición, siendo el principal la diabetes mellitus materna^(2,3). El riesgo de presentar anomalías congénitas aumenta de 2 a 6 veces en madres diabéticas, comparado con la población general (4).

Los primeros reportes que hacen la asociación entre madres diabéticas y malformaciones óseas de columna caudal y miembros inferiores surgieron en el año 1964 (9). En hijos de madres diabéticas, el riesgo de presentar SRC incrementa hasta 250 veces. De estos casos, un 15% a 25% son hijos de madres insulino-dependientes(2,10). Existe un gran número de estudios que respaldan esta relación (2,3,5,11-16).

La importancia de ácido fólico suplementario, en mujeres embarazadas, para el cierre del tubo neural se describió a inicios de 1990. Para el año 1998 la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (FDA) implementó la fortificación de todos los cereales y granos con dicho compuesto. Esto disminuyó sustancialmente la aparición de defectos congénitos del tubo neural (4).

Se han asociado otras condiciones maternas a la aparición de estos defectos. Las condiciones más destacadas son madres con bajos grados de educación, baja condición económica (4), edades menores de 19 o mayores de 40 años (1,6,7). Los factores ambientales también tienen un papel en su patogénesis (2). Dentro de ellos han sobresalido la exposición a solventes (11), pesticidas (4) y monóxido de carbono. En el 2003, en un metaanálisis realizado por Viera, se vio que, a mayor número de hermanos mayores, mayor es la posibilidad de presentar AS (18).

En cuanto a la genética, se han resaltado mutaciones específicas en ciertos genes que se asocian al SRC,

como por ejemplo HOXD13, CYP26A1 y HLXB9 (2). El más destacado ha sido el gen Homeobox HLXB9, que se ha relacionado con la aparición por herencia dominante de agenesia sacra. En este gen se codifica la proteína nuclear HB9, esencial para la morfogénesis del embrión. Su mutación se ha asociado con casos familiares de AS y hasta con un 30% de casos de Novo (3, 7, 19). Otro gen que se está estudiando actualmente, es el gen T (Brachyury) que es el miembro principal de la familia T-box. La proteína T, para la cual codifica este gen, se encuentra en la notocorda y es un factor de transcripción nuclear embrionario, importante por lo que su mutación podría traer alteraciones en el desarrollo embrionario (2,20,21).

Es importante resaltar su alta asociación a otros síndromes, como, por ejemplo, Asociación VACTERL (malformaciones vertebrales, anorrectales, cardíacas, fístula tráqueoesofágica, renales, radiales y de extremidades), OEIS (onfalocele, extrofia cloacal, ano imperforado y malformación espinal) y al Síndrome de Currarino(2). El Síndrome de Currarino fue descrito inicialmente en 1926, pero fue reconocido como una entidad única hasta 1981 (22), es transmitido por herencia autosómica dominante; por una mutación en 7q36 y en homeobox (2), este se caracteriza por una triada constituida por malformaciones anorrectales (estenosis anal, ectopia anal, ano imperforado), malformaciones óseas del sacro (hipoplasia o agenesia) y presencia de una masa presacra (mielomeningocele anterior, teratoma, quistes entéricos)(23). Este síndrome es infrecuente; hasta el 2013 se habían reportado solamente 300 casos a nivel mundial (24).

Anatomía y embriología

La formación de la columna vertebral se da a partir de 44 somitas, de las primeras 30 se forma hasta el segmento S2, y de la 31 a la 44 se forma la porción caudal a S2 durante la neurulación secundaria, los desórdenes del desarrollo durante esta etapa pueden conducir a la AS (25).

En el recién nacido las vértebras sacras son similares a las lumbares, al final del primer año se comienzan a osificar las alas sacras. Cada vértebra cuenta con 5 núcleos de osificación y las zonas laterales se forman a partir de 10 centros de osificación adicionales. La

fusión sacra inicia en la pubertad y termina entre los 25-33 años al fusionarse las 5 vértebras. (25) El sacro articula con 4 huesos; la 5ta vértebra lumbar, el coxis y los huesos iliacos. A nivel de la unión lumbosacra se forma el promontorio sacro o ángulo sacro vertebral, que en el recién nacido es de 20 grados e incrementa hasta 70 grados en el adulto (25).

El sacro presenta una forma de triángulo invertido. Su cara ventral es cóncava y presenta los forámenes sacros anteriores por donde salen las divisiones anteriores de los nervios y las arterias sacras. Su cara posterior es convexa y presenta cuatro forámenes sacros posteriores donde pasan las divisiones posteriores de los nervios sacros. Frecuentemente, no hay fusión posterior de las últimas dos vértebras en la línea media por lo que se forma el hiato sacro (25,26).

Desde que se asoció la AS con malformaciones anorrectales y genitourinarias se han propuesto mecanismos embriogénicos para explicarlo, como lo es su origen común desde la eminencia caudal.

En la neurulación primaria de la placa neural se forma la parte proximal a la unión lumbosacra. Los segmentos sacros y coccígeos se forman del cordón neural durante la neurulación secundaria. De acuerdo con O´Rahilly desde la somita 31 y sus subsecuentes se desarrolla la eminencia caudal, a partir de ahí inicia la neurulación secundaria. Se piensa que el enlace entre somitas primarias y caudales se da a nivel de S1-S2. El material para formar las vértebras sacras deriva entonces de las somitas 30-34 durante las semanas 4-7 (27).

Clasificación

En 1978 Renshaw publico la clasificación para la agenesia sacra la cual hasta el día de hoy sigue siendo la más utilizada. Esta los clasifica en 4 tipos desde un punto de vista descriptivo, al estudiar las deformidades de 23 pacientes (2, 28).

- **Tipo I:** Agenesia sacra unilateral, completa o parcial.
- **Tipo II:** Agenesia sacra parcial asociada a un defecto bilateral, simétrico y estable de la articulación sacro iliaca e hipoplasia de S1.
- **Tipo III:** Agenesia sacra total, con agenesia variable lumbar, los huesos iliacos articulando con la última vértebra presente.

•**Tipo IV:** Agenesia sacra total, con agenesia variable lumbar, la última vértebra presente se encuentra sobre ambos huesos iliacos, los cuales se encuentran fusionado o unidos por una anfiartrosis. También conocido como sirenomelia o el Síndrome de la Sirena (2).

Posteriormente en 1993, Pang elaboró una clasificación descriptiva más extensa (30).

•**Tipo I:** Agenesia sacra total con carencia de alguna vértebra lumbar.

IW- El hueso iliaco se articula con los lados de la última vertebra lumbar, mantiene el diámetro pélvico transversal normal.

IN- El hueso iliaco se articula o fusiona con el contralateral, debajo de la última vértebra lumbar, hay una disminución del diámetro transversal pélvico e inestabilidad espino-pélvica.

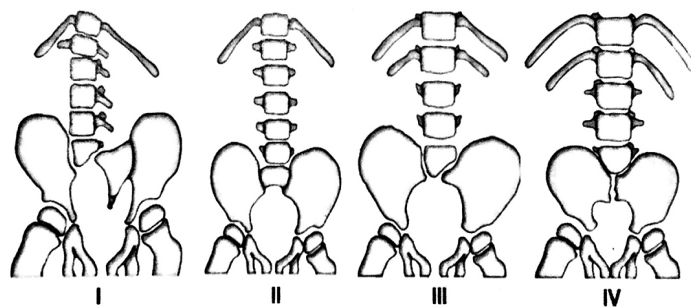


Figura 1: Clasificación de Renshaw.

Fuente: Elaboración propia.

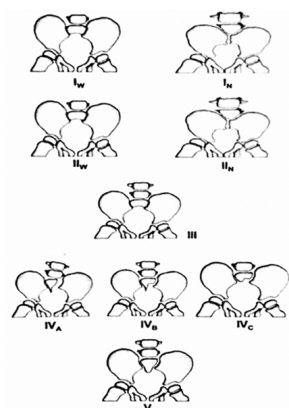


Figura 2: Clasificación de Pang.

Fuente: Elaboración propia.

•**Tipo II:** Agenesia sacra con todas las vértebras lumbares presentes.

IIW- El hueso iliaco se articula con las carillas articulares de L5 manteniendo el diámetro transversal pélvico normal.

IIN- El hueso iliaco se articula o fusiona con el contralateral por debajo de L5, con acortamiento severo del diámetro transversal pélvico e inestabilidad espino - pélvica.

•**Tipo III:** Agenesia sacra parcial, al menos S1 está presente, pero con ausencia alguno de los segmentos caudales. (Es la forma de presentación mas frecuente en la serie de Pang, tanto a nivel mundial como en Costa Rica (8,30).

•**Tipo IV:** Hemisacro.

IVa- Hemisacro total; ausencia de todos los segmentos sacros de un lado, presentan severa escoliosis.

IVb- Hemisacro subtotal unilateral, todos los segmentos sacros están presentes en un lado y solo parte de ellos están el contralateral.

IVc- Hemisacro subtotal bilateral; hay ausencia de segmentos sacros en ambos lados en diferente magnitud.

•**Tipo V:** Agenesia coccígea

Va. - Total.

Vb. - Subtotal.

En el 2002, Guille y colaboradores crean una nueva clasificación para la agenesia lumbosacra. Esta correlaciona la deformidad vertebral con el potencial de marcha de los afectados. En ésta, se dividen los pacientes en dos grupos: el grupo I, presenta agenesia lumbosacra aislada, mientras que el grupo II, presenta agenesia lumbosacra asociada a mielomeningocele. Ambos grupos se subdivide en 3 tipos (29).

•**Tipo A:** Los huesos iliacos presentan una pequeña separación entre ellos o están fusionados en la línea media, además, carecen de una o más vértebras lumbares; la última vértebra presente articula con la pelvis manteniendo el alineamiento vertebral.

•**Tipo B:** Los huesos iliacos están fusionados y hay ausencia de una o más vértebras lumbares. La última vértebra presente articula con uno de los huesos

iliacos solamente, produciendo una deformidad escoliótica.

•**Tipo C:** Los huesos iliacos están fusionados y hay agenesia total lumbosacra, no hay contacto entre la última vértebra presente y la pelvis.

Guille, concluye que los pacientes que pertenecen al grupo I-tipo A tienen gran potencial de marcha independiente, por lo que son mejores candidatos para la corrección de sus deformidades. Del grupo II todos presentan escoliosis y ninguno tiene capacidad de marcha (29).

Diagnóstico y Clínica

El diagnóstico se puede hacer tanto prenatalmente, lo que sería ideal, como postnatalmente. Se apoya en la utilización de la ecografía y la resonancia magnética nuclear (RMN)(3,31).

Basándose en los hallazgos ecográficos en el primer trimestre, es difícil realizar un diagnóstico certero, debido a la poca osificación, pero existen signos ecográficos tempranos que deben levantar sospecha; como una menor longitud cráneo-caudal y la apariencia anormal del saco vitelino. En el segundo trimestre ya se aprecian ciertos defectos, como alteraciones del sacro, columna lumbar y miembros inferiores. Un hallazgo típico, es encontrar al feto en posición de Buda o rana. Cuando existe una alta sospecha, pero no se logra confirmar se recomienda la utilización de RMN para determinar de forma más clara cuáles son las anomalías y el pronóstico fetal (3,10, 31).

Una vez en el periodo postnatal, se puede usar las radiografías o la ecografía para analizar en su totalidad la columna y las extremidades, en busca

de anomalías esqueléticas. Se recomienda completar el estudio con una RMN para evaluar la afectación de los tejidos blandos y órganos (3, 10).

La clínica varía de gran manera entre los afectados por AS. Los pacientes pueden tener presentaciones leves y ser totalmente asintomáticos o pueden cursar con defectos tan severos como sirenomelia. Es sumamente frecuente el hallazgo de estos defectos asociados a defectos en el sistema gastrointestinal, sistema genitourinario, sistema neuromuscular, entre otros (16).

Al realizar el examen físico se puede detectar ciertas irregularidades al evaluar la porción inferior del cuerpo (16). A grandes rasgos estas pueden ser: una prominencia ósea en dorso (que representa la última vértebra), glúteos aplanados con surco interglúteo corto, hoyuelos glúteos bilaterales, masa muscular glútea disminuida y huesos iliacos prominentes. Con frecuencia asocia alteraciones ortopédicas como luxaciones y/o contracturas de cadera, alteraciones en pelvis, deformidades en pies, escoliosis y malformaciones de fémur, tibia y fíbula (3). El grado de atrofia muscular y anomalías óseas es proporcional al grado de hipoplasia ósea (30).

Si la última vértebra articula con los huesos iliacos el diámetro pélvico se mantiene y las caderas no presentan una estrechez marcada. En ellos puede palparse un espacio vacío entre la parte distal de la columna y la pelvis y también al palpar la zona del coxis. En los pacientes con iliacos que articulan entre sí o se fusionan la pelvis es estrecha y el acetábulo se verticaliza y rota externamente por lo que la cadera tendrá contractura en flexión y luxación (30).

En la serie de Pang (30), el 80% presentó deformidades de los miembros inferiores, cuyo grado era proporcional al nivel de afectación motora, abarcando desde pies equinovaros o calcáneovalgos, en los casos más severos, hasta dedos en martillo o pies cavos, en los casos más leves, el 21% presentaron rodilla en recurvatum o contracturas en flexión de la cadera, cuando el nivel motor era L3 o superior. El 30% desarrolló escoliosis (5).

Generalmente el déficit motor correlaciona con el nivel de lesión ósea, mientras que el nivel sensitivo es errático. Pang encontró que el nivel sensitivo se encuentra frecuentemente a 4 o 5 niveles caudal al nivel motor (30).

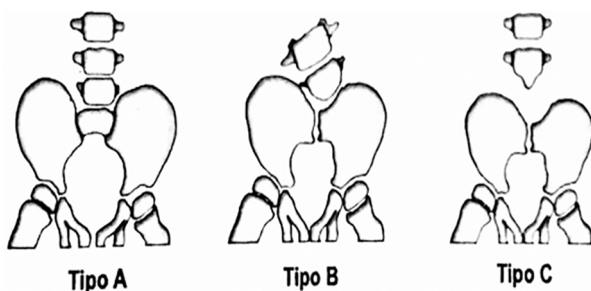


Figura 3: Clasificación de Guille.

Fuente: Elaboración propia.

Teniendo en cuenta que la AS o SRC puede asociar un gran número de malformaciones y síndromes, siempre es importante descartarlas. En la AS, las malformaciones anorrectales, se asocian hasta en un 50% (24). El ano imperforado se da presenta en un 13-54% de estos casos. Casi en el 100% de los casos se asocian malformaciones a nivel urogenital, donde se puede encontrar hipospadia, epispadia, escroto bífido, ambigüedad genital, atresia salpingouretero-vaginal, útero didelfo, hidrouréter y malformaciones renales entre otras (3,5,23).

En Costa Rica las malformaciones asociadas más recurrentes son ano imperado, agenesia renal unilateral y pie equino varo aducto. Un 60% presenta escoliosis sobre todo en la región toracolumbar, 55% presentan algún tipo de malformación vertebral y 40% asocia alguna malformación de la médula espinal (8).

La distensión abdominal, obstrucción intestinal, meningitis recurrente, dolor lumbar crónico, masa palpable lumbar, infecciones urinarias a repetición, sepsis perianal con frecuencia se asocian al síndrome Currarino. Sin embargo, el síntoma más importante en este síndrome es la constipación, y su causa más frecuente es la estenosis anal (23,24).

Manejo

Debido a la variabilidad de los casos cada abordaje debe ser individualizado y multidisciplinario. El control metabólico de la diabetes materna durante el embarazo es la mejor medida preventiva en la actualidad, haciendo énfasis en niveles adecuados de HbA1c a lo largo del embarazo (3,10,22).

El tratamiento que se brinde será con base en del grado y localización de la lesión en el raquis y la coexistencia de anormalidades en otros sistemas (3).

Generalmente las intervenciones ortopédicas y neuroquirúrgicas son diferidas hasta la resolución de otras condiciones de riesgo vital. Por ejemplo, en niños con VACTERL; la fístula traqueo esofágica y el ano imperforado se manejan en los primeros días de vida. Las condiciones urogenitales también deben ser manejadas de forma prioritaria, buscando la preservación renal, la prevención de infecciones y asegurando la continencia (22).

Desde el punto de vista neuroquirúrgico, las intervenciones son realizadas en tres categorías de

pacientes. En la primera, el tratamiento debe ser inmediato. Aquí se encuentran los recién nacidos con protrusiones grandes del saco dural lumbosacro. En la segunda categoría esta los pacientes que requieren manejo posterior debido a la aparición tardía de síntomas neurológicos. Aquí también se encuentran los pacientes con hallazgo incidental de anclaje medular o una masa sacra anterior, como en el Síndrome de Currarino. En la tercera se encuentran los pacientes con estenosis dural sintomática que suele presentarse al final de la infancia o en la adultez temprana, clínicamente presentan claudicación neurológica (22).

Por último, se realiza el manejo ortopédico. Este manejo es de suma importancia en los pacientes que cuentan con adecuada estabilidad espino-pélvica y articulaciones coxofemorales congruentes y funcionales, ya que estos tienen gran potencial para la marcha (30).

La inestabilidad espino-pélvica es el trastorno esquelético más importante, debido a que impide la capacidad deambulatoria, así como el balance en sedestación. Ambas capacidades se encuentran comprometidas en los tipos IN y IIN de Pang (30). Estos pacientes se manejan con medidas de soporte y comodidad debido a que su condición es intratable (3,10).

Aunque existe poca literatura sobre un manejo específico de estos pacientes, en general, la recomendación es llevar a cabo una fusión vertebral temprana con el fin de prevenir la contractura y luxaciones de las caderas. La escoliosis puede deberse a hemivértebras o parálisis neuromuscular y generalmente no responde al uso de ortesis. Las luxaciones de cadera en estos pacientes se dan tanto por desbalances neuromusculares como por la desorientación acetabular, por esto normalmente requieren de procedimientos combinados, como reducción abierta, liberación y transposición tendinosa y osteotomías pélvicas y femorales (30).

Se han visto grandes beneficios en la bipedestación, sedestación y marcha con el uso adecuado de ortesis, yesos seriados y liberación de tejidos blandos en cadera, rodilla y pies (30).

La reconstrucción de miembros inferiores, en pacientes con agenesia sacra total, no ha sido exitosa, debido a la ausencia de elementos neuromusculares

funcionales. El manejo utilizado ha sido las amputaciones o desarticulaciones a nivel de rodilla o incluso cadera. Existen reportes en los que se logra una deambulaci3n con ortesis especialmente si cuentan con control de tronco y caderas sin alteraci3n (32).

La fusi3n espino-p3lvica no est3 justificada en pacientes con inestabilidad espino-p3lvica asintom3tica. En los pacientes con inestabilidad y deformidades sintom3ticas se ha visto que la intervenci3n quir3rgica mejora la funci3n de sus 3rganos y aumenta la expectativa de vida (33). Winter recomienda que se haga la intervenci3n en dos tiempos quir3rgicos. De esta manera se realizar3a la reconstrucci3n de la columna con un auto injerto de las tibias tras la desarticulaci3n de las rodillas (32).

Se sabe que en los grupos III y IV de Renshaw los pacientes presentan cifosis e inestabilidad a nivel del segmento espino-p3lvico. En un estudio realizado en el 2018, por Vissarionov se concluy3 que estos pacientes se beneficiar3an de ser sometidos a una instrumentalizaci3n con fusi3n espino-p3lvica temprana y uso de injertos 3seos, con el fin de eliminar tanto la cifosis como la inestabilidad. Con este tratamiento se not3 una mejora en la actividad motora, en el funcionamiento del sistemas gastrointestinal, sistema genitourinario, en el balance sagital del paciente, el desarrollo de la columna durante el crecimiento y su adaptaci3n social (33).

Conclusiones

La agenesia caudal es una malformaci3n infrecuente de expresi3n variable que puede cursar con una amplia gama de defectos en otros sistemas y comprometer no solo la calidad de vida del paciente sino la supervivencia en s3. La predisposici3n gen3tica tanto como los factores ambientales juegan un papel importante en su patog3nesis. Es de gran importancia su detecci3n y manejo temprano e individualizado para poder brindar a los pacientes una mejor oportunidad de ambulaci3n, bipedestaci3n y sedestaci3n. As3 mismo es importante un abordaje interdisciplinario y mantener un alto nivel de sospecha en cuando a otros defectos asociados para prevenir mayores complicaciones.

Referencias

1. Duhamel B. From the mermaid to anal imperforation: the syndrome of caudal regression. Archives of disease in childhood. 1961; 36(186): p. 152-155.
2. Semba K, Ki Y. Etiology of caudal regression syndrome. Human Genetics Embryology Journal, 2013; 3(02); 107-114.
3. Zepeda J, Garc3a M, Morales *et al.* Secuencia de regresi3n caudal: caso cl3nico - radiol3gico. Revista chilena de pediatria, 2015; 86(6): p. 430-435.
4. Au K, Ashley & Koch A Northrup H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. Developmental disabilities research reviews, 2010; 16 (1): p.6-15.
5. Emami-Naeini P, Rahbar Z, Nejat F *et al.* Neurological presentations, imaging and associated anomalies in 50 patients with sacral agenesis. Neurosurgery. 2010; 67(4): p.894-900
6. Caird M Hall J Bloom D *et al.* Outcome study of children, adolescents and adults with sacral agenesis. Journal of Pediatric Orthopedics. 2007; 27(6): p. 682-685.
7. Gillis C, Bader A, Boyd M. A tail of sacral agenesis: delayed presentation of meningocele in sacral agenesis. European Spine Journal. 2013; 22(3): p. 311-316.
8. M3ndez M. Descripci3n de los pacientes con agenesia sacra del Hospital Nacional de Ni3os entre el 2010 y el 2014. Universidad de Costa Rica. 2014;1; 24-49
9. Hensinger RN. Congenital scoliosis: etiology and associations. Spine. 2009; 34(17): p. 1745-1750.
10. Temizkan O, Abike F, Ayvac3 H *et al.* Prenatal diagnosed caudal regression syndrome. Open Journal of Obstetrics and Gynecology. 2013;3(02), 227-231.
11. Andrish J, Kalamchi A, MacEwen G. Sacral agenesis: a clinical evaluation of its management, hereditary and associated anomalies. Clinical Orthopaedics and related research. 1979;1(139): p. 532-57.

- 12.** Luque M, Fernández R, Tuca M *et al.* Síndrome de regresión caudal. Caso clínico. Revista Chilena de Pediatría 2010; 81(2): p. 148-154.
- 13.** Méndez MJ *et al.* Síndrome de regresión caudal. Anales Españoles de Pediatría. 1996; 44(4): p. 405-408
- 14.** Lourie H. Sacral agenesis. Case report. Journal of Neurosurgery. 1973; 38: p. 92-95.
- 15.** Price D, Dooling E, Richardson E *et al.* Caudal dysplasia (caudal regression syndrome). Archives of neurology. 1970; 23(3): p.212-220.
- 16.** Marsh H, Tejano N. Four cases of lumbosacral and sacral agenesis. Clinical Orthopedics and Related Research. 1973; 1(92): p. 214-219
- 17.** Viera A, Castillo S. Maternal age and neural tube defects: evidence for a greater effect in spina bifida than in anencephaly. Revista Médica de Chile. 2005; 133 (1): p. 62-70.
- 18.** Viera A. Birth order and neural tube defects: a reappraisal. Journal of Neurological Sciences. 2003; 217 (1): p. 65-72.
- 19.** Bcakci I, Turgut S, Turgut B *et al.* A case of caudal regression syndrome: walking or sitting? The Pan African medical journal, 2014;18: p. 92-95.
- 20.** Postma A, Alders M, Sylva M *et al.* Mutations in the T (brachyury) gene cause a novel syndrome consisting of sacral agenesis, abnormal ossification of the vertebral bodies and a persistent notochordal canal. Journal of Medical Genetics,2014: 51(2); 90-97.
- 21.** Fontanella F, VanMaarle M, Robles de Medina P Prenatal evidence of persistent notochord and absent sacrum caused by a mutation in the T (brachyury) gene. Case reports in obstetrics and gynecology. 2016; 1; p. 7625341-7625341.
- 22.** Currarino G, Coln D, Votteler T. Triad of anorectal, sacral and presacral anomalies. Am J Roentgenol. 1981; 137(2): p.395-398.
- 23.** Chakhalian D, Gunasekaran A, Gandhi G *et al.* Multidisciplinary surgical treatment of presacral meningocele and teratoma in an adult with Currarino triad. Surgical neurology international 2017; 8 (1): p. 77-79.
- 24.** Isik N, Elmacı I, Gokben B *et al.* Currarino triad: Surgical management and follow up results of three cases. Pediatric Neurosurgery. 2010; 46(2): p.110-119.
- 25.** Cheng J SJ. Anatomy of the sacrum. Neurosurgery Focus. 2003; 15: p. 1-4.
- 26.** Ruggiere P, Angelini A, Vale D *et al.* Tumors of the Sacrum: Diagnosis and treatment of benign and malignant tumors. Springer Inc. Ed 1, 2017: p. 247-254.
- 27.** O'Rahilly R, Müller F. Developmental stages in human embryos: revised and new measurements. Cell Tissues Organs. 2010; 192(2): p.73-84.
- 28.** Renshaw T. Sacral Agenesis. Journal of Bone Joint Surgery. 1978; 60(3): p.373-383
- 29.** Guille JT, Benavides R, DeAlba C *et al.* Lumbosacral agenesis: a new classification correlating spina deformity and ambulatory potential. Journal of Bone Joint Surgery. 2002 Jan; 84(1): p.32-38.
- 30.** Pang D. Sacral agenesis and caudal spinal cord malformations. Journal of Neurosurgery. 1993; 32(5): p. 755- 779.
- 31.** Boruah D, Dhingani D, Achar S. Magnetic resonance imaging analysis of caudal regression syndrome and concomitant anomalies in pediatric patients. Journal of clinical imaging science. 2016;6: 36-40.
- 32.** Winter RB. Congenital absence of lumbar spine and sacrum: one stage reconstruction with subsequent two stage spine lengthening. Journal of Pediatric Orthopedics. 1991 Sept-Oct; 11(5): p.666-670.
- 33.** Vissarionov S, Schroder J, Kokush-in *et al.* Surgical Correction of Spinopelvic Instability in Children With Caudal Regression Syndrome. Global Spine Journal. 2018; 1; p. 64-70