

Sirenomelia. Estudio de cinco casos y revisión de la literatura

Autores: Bracho V, GA.*, Tovar J.R.*, Rodríguez M. **, Moreno B. ***

*Anatomopatólogo. Profesor Titular. Decanato de Medicina. U.C.L.A. Correo Electrónico. gustavo_bracho@hotmail.com.

**Anatomopatólogo. Profesor Agregado. Decanato de Medicina. U.C.L.A.

***Estudiante de Pregrado. Decanato de Medicina. U.C.L.A.

***Medico Peditra Puericultor

PALABRAS CLAVE: Sirenomelia, malformación congénita, desarrollo embrionario.

RESUMEN:

La Sirenomelia es una patología extremadamente rara; se produce por la fusión de los miembros inferiores secundaria a un trastorno severo en el desarrollo del blastema caudal axial posterior (en la cuarta semana del desarrollo embrionario), posiblemente debido a una alteración vascular de una de rama de la arteria aorta abdominal. Se presenta en forma aislada o asociada (a trastornos renales, cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorios neurológicos o genitales), formando parte de Síndrome de Regresión Caudal.

Se describen 5 casos de recién nacidos con Sirenomelia provenientes del Museo de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado", Barquisimeto, Venezuela.

Title: Sirenomelia. Report of five cases and a review of the literature.

SUMMARY:

Sirenomelia is an extreme rare pathology. It is produced by inferior limbs fusion, secondary to a severe disorder in the posterior axial caudal blastema development (during the fourth week of embryonic development) possible owing to a vascular alteration of a branch of abdominal aorta artery. It presents as an isolated or associated form (renal, cardiovascular, gastrointestinal, respiratory, neurological or genital disorder) constituting part of the Caudal Regression Syndrome. We describe five cases of Sirenomelia newborn from the Pathology Museum at Faculty of Medicine, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado", Barquisimeto, Venezuela.



Introducción

La Sirenomelia es una malformación congénita letal extremadamente rara descrita desde mediados del siglo XIX. Se caracteriza por la fusión completa o parcial de los miembros inferiores, causada por un defecto del blastema caudal axial posterior en la cuarta semana del desarrollo embrionario ⁽¹⁾. Puede presentarse de forma aislada, asociada con severas malformaciones urogenitales y gastrointestinales o formando parte del Síndrome de Regresión Caudal ⁽²⁾. La incidencia es de 1 de 60.000 nacimientos vivos ⁽³⁾, con una relación masculino-femenino 3:1 ⁽⁴⁾, y el cariotipo es normal: 46XX o 46XY ⁽⁵⁾. Existen varios sinónimos de esta malformación: sirenomelus, monopodia, sirena, simelia, uromelia, feto sireniforme, feto cuspeideo, simpodia, sympus, síndrome de Mermaid o de la sirena, síndrome de Vater, anomalía de Duhamel. ⁽⁶⁾

La etiología precisa de la Sirenomelia no es bien conocida y aunque muchas teorías han sido propuestas ninguna se ha considerado conclusiva. ^(7, 8) Teoría de la falla primaria que sugiere la presencia de un defecto primario en el desarrollo de las somitas caudales, determinando la no inducción de un número de ellos, que originan deficiencias en la porción distal del embrión. Teoría del déficit nutricional que sostiene que existe un compromiso de la perfusión sanguínea en la región caudal del cuerpo, por la obstrucción o anomalía del sistema vascular arterial correspondiente. Finalmente la Teoría mecánica que plantea que el desarrollo caudal anómalo es debido a una fuerza intrauterina en el extremo caudal del embrión.

Stevenson et al ⁽⁷⁾ propuso la teoría de la presencia de una arteria vitelina persistente consecuencia de una alteración en el desarrollo vascular temprano durante el día 22-23 del desarrollo embrionario, así en vez de que la sangre regrese a la placenta a través de las arterias umbilicales pares que se derivan de las arterias ilíacas, la sangre retorna a la placenta, se produce una falta de perfusión y por lo tanto las somitas inferiores no se desarrollan normalmente, lo explica algunas de las anomalías presentes en los fetos Sirenomélicos ^(9, 10). No se han determinado factores genéticos causales ⁽¹¹⁾, sin embargo se ha relacionado con la exposición a agentes teratógenos ⁽³⁾ como la vitamina A (a dosis excesivas antes de la 4ta semana del desarrollo) ⁽¹²⁾, la exposición a cocaína durante la mayor parte del primer trimestre del embarazo ⁽¹³⁾ y la hiperglicemia ^(14, 15, 16, 17, 18) en madres diabéticas, aunque la literatura actual refiere que solo de un 0,5-3,7% de los casos de Sirenomelia ocurren descendientes de madres diabéticas ^(18, 19, 20).

El objetivo de este trabajo es la de hacer un aporte al estudio de la Sirenomelia como parte del Síndrome de Regresión Caudal.



Descripción de Casos

Los casos descritos corresponden a cinco casos de Sirenomelia pertenecientes al museo de Patología del Decanato de Medicina de la Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. No se reportan lesiones internas dados que son casos de larga data y no se dispone de historia clínica. La descripción es externa (Ver cuadro I y II).

Caso 1:

Feto de 28 cm de largo con un miembro inferior de 11 cm de longitud por 2,3 cm de ancho que termina en un pie con 5 dedos, implantación baja de las orejas, ano imperforado. (Foto N° 1)

Caso 2:

Feto de 35 cm de longitud, miembro inferior de 11 cm de largo por 5 cm de ancho que termina en un pie incompleto con 3 dedos, implantación ligeramente baja de las orejas y ano imperforado. (Foto N° 2)

Caso 3:

Feto de 36 cm de largo, miembro inferior de 11 cm de longitud por 3 cm de ancho que termina en forma aguzada con 1 solo dedo, implantación baja de las orejas con desarrollo incompleto del helix y ano imperforado. (Foto N° 3)

Caso 4:

Feto de 23 cm de largo, miembro inferior de 11 cm de longitud por 2 cm de ancho que termina en un pie completo y esbozo del segundo pie, implantación muy baja de las orejas con desarrollo incompleto del helix. Feto masculino con falo y dos estructuras semejantes a esbozos testiculares, ano imperforado. (Foto N° 4)

Caso 5:

Feto de 28 cm de longitud, miembro inferior de 11 cm de largo por 3 cm de ancho que termina en un pie incompleto con 3 dedos más un esbozo del segundo pie, esbozo de oreja izquierda, ausencia de la oreja derecha y ano imperforado. Como alteraciones secundarias se observó hipotelorismo ocular, amelia de miembros superiores y Klippel-Trenaunay-Weber. (Foto N° 5)





Figura 1

Feto de 28 cm de largo con un miembro inferior de 11 cm de longitud por 2,3 cm de ancho que termina en un pie con 5 dedos, implantación baja de las orejas, ano imperforado



Figura 2

Feto de 35 cm de longitud, miembro inferior de 11 cm de largo por 5 cm de ancho que termina en un pie incompleto con 3 dedos implantación ligeramente baja de las orejas y ano imperforado



Figura 3

Feto de 36 cm de largo, miembro inferior de 11 cm de longitud por 3 cm de ancho que termina en forma aguzada con 1 solo dedo, implantación baja de las orejas con desarrollo incompleto del helix y ano imperforado



Figura 4

Feto de 23 cm de largo, miembro inferior de 11 cm de longitud por 2 cm de ancho que termina en un pie completo y esbozo del segundo pie, implantación muy baja de las orejas con desarrollo incompleto del helix. Feto masculino con falo y dos estructuras semejantes a esbozos testiculares, ano imperforado.



Figura 5

Feto de 28 cm de longitud, miembro inferior de 11 cm de largo por 3 cm de ancho que termina en un pie incompleto con 3 dedos más un esbozo del segundo pie, esbozo de oreja izquierda, ausencia de la oreja derecha y año imperforado. Como alteraciones secundarias se observó hipotelorismo ocular, amelia de miembros superiores y Kippel-Trenaunay-Weber.

Resultados

Los resultados están descritos en los Cuadros I y II que se anexan y se refieren a los casos señalados en las Figuras 1 a 5.

CUADRO I
DESCRIPCION MORFOLOGICA EXTERNA DE LOS CASOS CON SIRENOMELIA

Caso	Longitud (cm)	Unico Miembro (cm)	Microcefalia	Genitales Externos	Implantacion de Orejas
1	28	Longitud: 11 Ancho: 2,3	No	No	Baja
2	35	Longitud: 11 Ancho: 5	No	No	Ligeramente Baja
3	36	Longitud: 11 Ancho: 3	No	No	Baja. Con desarrollo incompleto del helix
4	23	Longitud: 11 Ancho: 2	No	Masculino. Falo con 2 estructuras semejantes a esbozos testiculares	Muy Baja. Con desarrollo incompleto del helix
5	28	Longitud: 11 Ancho: 3	Si	No	Esbozo de oreja izquierda Ausencia de oreja derecha

Fuente: Museo de Patología del Decanato de Medicina. UCLA, 2004

CUADRO II
DESCRIPCION MORFOLOGICA EXTERNA DE LOS CASOS CON SIRENOMELIA

Caso	Hipotelorismo ocular	Terminación Caudal	Ano Imperforado	Otras Anomalias
1	No	5 Dedos	Si	No
2	No	Pie incompleto con 3 dedos	Si	No
3	No	1 Dedo	Si	No
4	No	1 pie completo + esbozo del 2º pie	Si	No
5	SI	1 pie incompleto con 3 dedos + esbozo del 2º pie	Si	Amelia, Klippel - Trenaunay - Weber

Fuente: Museo de Patología del Decanato de Medicina. UCLA, 2004



Discusión

Symphodia es el término dado por Ballantyne a una malformación congénita caracterizada por un “estado de inversión de las extremidades inferiores con una fusión mayor o menor de las partes, y con un desarrollo imperfecto de ellas y los órganos pélvicos vecinos así como la pelvis”⁽²¹⁾

El Síndrome de Regresión Caudal (SRC) propuesto por Duhamel en 1961 consiste en un defecto primario que ocurre en el mesodermo del eje medio posterior del embrión y permite la fusión de los primordios de los miembros en sus márgenes fibulares, con ausencia o desarrollo incompleto de las estructuras caudales intercurrentes⁽²²⁾, y que se extiende a varios niveles craneocaudales⁽²³⁾; como consecuencia se presenta un espectro de malformaciones congénitas donde hay alteraciones esqueléticas (agenesia lumbosacra) combinada con deformidades variables de los miembros inferiores y malformaciones del tracto digestivo, genitourinario^(14, 24) y deterioro neurológico^(25, 26). Se han sugerido como causas: la diabetes materna, la hipoperfusión vascular y la predisposición genética⁽²²⁾. La clasificación de la Sirenomelia separada del SRC es todavía discutida, y aunque los avances en el entendimiento del patrón mesodérmico axial durante el desarrollo embrionario temprano sugiere que la Sirenomelia representa la forma más severa terminal del SRC^(5, 22, 27, 28, 29), existen hallazgos actuales confirmados de recientes estudios en patología pediátrica que sugieren que estas dos condiciones son entidades separadas^(14, 30). La Sirenomelia se clasifica en: 1.- Simelia Apus: fémur y tibia únicos con ausencia de pies (1 tibia y 1 fémur, sin pies) 2.- Simelia Unipus: fémures, tibias y peronés normales con fusión parcial de los pies (2 tibias, 2 fémur, 2 peroné, 1 pie) 3.- Simelia Dipus: ambos pies presentes con apariencia de aletas (2 piernas fusionadas, 2 pies). (Foster, 1865)^(7, 31)

En la actualidad se ha informado de una clasificación más detallada, agrupando las variedades en 7 subtipos:^(32, 33) Tipo I: pares de fémur, tibia y peroné presentes. Tipo II: peroné único fusionado. Tipo III: ausencia de peroné. Tipo IV: fémures parcialmente fusionados con peroné único. Tipo V: fémures parcialmente fusionados con peroné ausente. Tipo VI: fémur y tibia únicos. Tipo VII: fémur único con ausencia de tibia y peroné. En el presente trabajo solo se reportan lesiones externas, así el caso 1 presenta un miembro inferior único que termina en un pie con 5 dedos, el caso 2 termina en un pie incompleto con 3 dedos, el caso 3 termina en forma aguzada con 1 solo dedo, en el caso 4 termina en un pie completo y esbozo del segundo y en el caso 5 pie termina en un pie incompleto con 3 dedos más un esbozo del segundo pie. Llama la atención la medida única del miembro inferior de 11 cm de longitud en todos los casos, sugiriéndose que la malformación ósea no este directamente asociada a la patología visceral descrita.

Las anomalías asociadas a Sirenomelia son: la presencia de una arteria umbilical única (usualmente la derecha) en continuación directa con la aorta abdominal⁽³⁴⁾, el sistema gastrointestinal es anormal en todos los casos (1/3 de los casos tienen anomalías del tracto gastrointestinal alto, incluyendo divertículo de Meckel, agenesia de la vesícula biliar y atresia duodenal; y en todos los casos hay agenesia del colon terminal y ano imperforado). Todos los casos presentan ano imperforado. Trastornos del sistema genitourinario (2/3 de los casos tienen agenesia renal bilateral y el resto displasia renal quística^(4, 35), los uréteres y la vejiga urinaria por lo general están ausentes y cuando se presentan son hipoplásicos). Análisis de la literatura y estudios comparativos señalan la relación entre el grado de fusión de los miembros inferiores rudimentarios y la intensidad del subdesarrollo de los órganos urogenitales cuando los ductos mesonéfrico y paramesonéfrico están involucrados⁽³⁶⁾. Según Barr⁽³⁷⁾, si el ducto mesonéfrico progresa lo suficiente para alcanzar los brotes ureterales y penetrar en el blastema metanéfrico, los riñones se pueden formar. Cuando la porción metanéfrica del mesodermo intermediario es defectuosa, se pueden presentar riñones anormales o hipoplásicos.



Defectos cardíacos (1/4 de los infantes tienen defectos ventriculoseptales), a nivel del tracto respiratorio (hipoplasia pulmonar, casi constante debido al oligohidramnios; los pulmones pueden ser lobulados)⁽³⁸⁾, ambigüedad o ausencia de genitales externos, aunque las gónadas, por lo general bilaterales, pueden ser identificadas en el 80% de los casos. El caso 4 es un feto masculino con falo y dos estructuras semejantes a esbozos de testículos. Tórax malformado, defectos de las vértebras sacras inferiores, alteraciones del tubo neural (mielomeningocele, malformación de Arnold-Chiari, hidrocefalia)⁽³⁹⁾, anomalías de la pared abdominal, oligohidramnios o anhidramnios severo, facies de Potter^(38, 40), manifestaciones extrarrenales del Síndrome de Potter⁽⁴¹⁾.

Se han descrito casos de fístula traqueoesofágica y hernia diafragmática⁽³⁸⁾. La asociación de VATER es la combinación de defectos morfológicos incluyendo defectos vertebrales, atresia anal, fístula traqueoesofágica, atresia del esófago, anomalías renales y radiales, y se sugiere que para ser catalogado como Síndrome de VATER debe presentar por lo menos 3 de estos defectos⁽¹⁾. La literatura señala la asociación entre Sirenomelia la secuencia VATER^(20, 24, 29, 33). La asociación de VACTERS es una poco común forma expansiva de la asociación de VATER que incluye defectos cardíacos, de los miembros e hidrocefalia. Un estudio realizado de la base de datos de 1 millón de nacimientos con malformaciones congénitas investigados en 11 países de América Latina concluye la Sirenomelia y VACTERS son condiciones con patogénesis similar^(1, 42). Además, la presencia de tejido heterotópico renal en la pared del colon soporta el hecho de que la asociación de VACTERS y la Sirenomelia representan entidades relacionadas.⁽⁴³⁾

Cerca del 20 % de los casos descritos son producto de embarazos gemelares^(19, 20, 44, 45). La incidencia es 100-150 veces mayor en gemelos monocigotos comparada con gemelos dicigotos^(40, 46, 47). Ocasionalmente se han señalado raras asociaciones con fetos sirenomelicos: glándulas adrenales ectópicas (aberrantes), de tamaño y posición normal, sin desarrollo del sistema urinario⁽⁴⁸⁾. Situs inversus completo.^(38, 49) Pentalogía de Cantrell en gemelos monocigotos⁽⁵⁰⁾. Raquisquisis y Craneoraquisquis total (se han reportado solo 6 casos)⁽⁵¹⁾. Síndrome pared corporal extremidades⁽⁵²⁾. Ciclopía⁽⁵³⁾. Espina bífida⁽⁵⁴⁾. Hernia umbilical^(55, 56). Sirenomelia con tetrasomía 13⁽⁵⁷⁾. Ventriculomegalia secundaria a malformación Chiari II⁽⁵⁸⁾. Secuencia de disrupción de cordón o banda amniótica⁽⁵⁹⁾. Anencefalia (sólo 3 casos reportados hasta 1999)^(16, 60). Cebocefalia y holoprosencefalia alobar⁽⁶¹⁾. Síndrome de la apertura de la pelvis inferior⁽⁶²⁾. Paladar hendido, duplicación de genitales internos⁽⁶⁰⁾. Onfalocele, cloaca persistente y 2 riñones normales⁽⁶³⁾. El caso 5 tiene amelia de miembros superiores, hipotelorismo ocular y Klippel-Trenaunay-Weber. Además en todos los casos hay implantación baja de las orejas.

Los casos reportados en la literatura médica han sido siempre asociados a muerte perinatal, la sobrevivencia es extremadamente rara y solo es posible en la ausencia de agenesia renal bilateral (cuando los riñones están formados y no son severamente displásicos)^(41, 64). Las referencias encontradas de sobrevivientes son: Infante de 4 años de edad, con ausencia de vejiga urinaria, aorta distal anormal⁽⁹⁾. Niña de 4 años con unidades renales funcionales⁽⁶⁵⁾. Infante de 3 meses de edad con displasia renal.⁽⁶⁶⁾ Neonato a término con riñones pélvicos bilaterales fusionados con displasia renal, displasia pelvica y sacra, anomalías genitales⁽⁶⁷⁾. La Sirenomelia debe ser sospechada en el periodo prenatal en caso de presentarse con oligohidramnios severo y retardo del crecimiento intrauterino⁽³⁾. Para realizar el diagnóstico prenatal de la Sirenomelia se utiliza las radiografías simples de abdomen, la resonancia magnética⁽⁶⁸⁾ y la ultrasonografía transvaginal. El diagnóstico con ultrasonografía transvaginal se puede realizar desde la semana 13 de gestación^(22, 64, 69, 70). En el tercer trimestre del embarazo el diagnóstico resulta difícil debido a la presencia de oligohidramnios severo relacionado con la agenesia renal bilateral, sin embargo durante el 2º trimestre la cantidad de líquido amniótico debería ser suficiente para permitir el diagnóstico^(27, 32, 71, 72). Sirtori, en una revisión de 11 casos comprobados demostró una incidencia de



oligohidramnios de 45% ⁽⁷³⁾ por lo que la amnioinfusión o infusión del líquido amniótico artificial es de ayuda cuando existe oligohidramnios severo ^(57, 68, 74)

El diagnóstico por ultrasonido puede demostrar la presencia de una sola extremidad (visualización de ambas tibias y peronés, con o sin pies, o la identificación de un fémur único pueden servir de clave), oligohidramnios y agenesia renal bilateral ⁽⁶⁾ y aunque el diagnóstico es entorpecido por la extrema flexión fetal y la pobre visibilidad, eventualmente se pueden observar defectos cardíacos(4 casos), de la pared abdominal (4 casos) y defectos esqueléticos (10 casos) ⁽⁷³⁾. La simelia tipo dipus le agrega dificultad al diagnóstico ya que los huesos de los muslos y de las piernas están totalmente formados, de hecho estudios sugieren que el diagnóstico solo se puede hacer cuando hay tipos apus o unipus de simelia ⁽⁴⁹⁾ La radiografía en la autopsia permite la categorización en base a la deformidad del esqueleto ⁽²⁷⁾. Para la determinación del sexo en fetos Sirenomelicos con genitales ambiguos se uso PCR (Reacción de la cadena de polimerasa) directa contra el gen SRY. El PCR basado en la determinación del sexo es una rápida técnica en pacientes con estas anomalías. ⁽⁷⁵⁾



Referencias

1. **Onyeije CI et al.** Prenatal diagnosis of sirenomelia with bilateral hydrocephalus: report of previously undocumented form of VACTERL-H association. *Am J Perinatol.* 1998 Mar; 15(3):193-7.
2. **Schiesser M et al.** Sirenomelia, the mermaid syndrome-detection in the first trimester. *Prenat Diagn.* 2003 Jun; 23(6):493-5.
3. **Banerjee A et al.** Sirenomelia. *Indian J Pediatr.* 2003 Jul; 70(7):589-91
4. **Smith WD, Jones KL.** Recognizable patterns of human malformation. Genetic, Embryologic and Clinical Aspects. 2nd Edition. Saunders, Philadelphia, London, Toronto 486-487, 1976.
5. **Schwartz W, Poulsen HK, Andersenn PE Jr.** Sirenomelia—the caudal regression syndrome (author's transl). *Monatsschr Kinderheilkd.* 1982 Jul; 130(7):565-6.
6. **Segarra V et al.** Diagnóstico prenatal de sirenomelia. *Ultrasonido en Medicina* 1992. 8:35-38
7. **Stevenson RE et al.** Vascular steal: the pathogenetic mechanism producing sirenomelia and associated defects of the viscera and soft tissues. *Pediatrics* 78:451-7, 1986.
8. **Sosa Olavarría A.** Ultrasonografía y clínica embrio-fetal. Valencia: Editorial Tantum, C.A. 1993
9. **Stanton MP, Penington EC, Hutson JM.** A surviving infant with sirenomelia (Mermaid syndrome) associated with absent bladder. *J Pediatr Surg.* 2003 Aug; 38(8):1266-8.
10. **Dasgupta S, Pati S.** An interesting rare case of sirenomelia. *J Indian Med Assoc.* 2002 Dec; 100(12):715-6.
11. **García J, Romero-Araus J.** Sirenomelia. *Ginecol Obstet Mex.* 1996 Sep; 64:442-9.
12. **VonLennep E. et al** A case of parcial sirenomelia and posible vitamin A teratogenesis. *Prenatal Diagnosis* 5:35-40, 1985.
13. **Sarpong S, Headings V.** Sirenomelia accompanying exposure of the embryo to cocaine. *South Med J.* 1992 May; 85(5):545-7.
14. **Houfflin V et al.** Prenatal diagnosis of three caudal regression syndromes associated with maternal diabetes. *Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1996; 25(4):389-395.
15. **Zaw W, Stone DG.** Caudal regression syndrome in twin pregnancy with type II diabetes. *J Perinatol.* 2002 Mar; 22(2):171-4.
16. **Schwalbold H et al.** Sirenomelia and anencephaly in one of dizygotic twins. *Teratology* 34:243-247, 1986.
17. **Gurakan B, Karaasian E, Balci S.** Sirenomelia in an infant of a diabetic mother. A case report. *Turk J Pediatr.* 1996 Jul-Sep; 38(3):393-7.
18. **Lynch SA, Wright C.** Sirenomelia, limb reduction defects, cardiovascular malformation, renal agenesis in an infant born to a diabetic mother. *Clin Dysmorphol.* 1997 Jan; 6(1):75-80.
19. **Stocker JT, Heifetz SA.** Sirenomelia: a morphological study of 33 cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol* 1987; 10; 7-50.
20. **Duncan PA, Shapiro LR.** Interrelationships of the hemi facial microsomia-VATER, VATER, and sirenomelia phenotypes. *Am J Med Genet.* 1993 Aug 1; 47(1):75-84.
21. **Ballantine JW:** Manual of antenatal pathology and hygiene. Vol. 2, The Embryo. Edinburgh, W. Green. 1904.
22. **Aslan H et al.** Prenatal diagnosis of caudal regression syndrome: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2001; 1(1):8. Epub 2001 Dec 11.
23. **Kallen B, Winberg J:** Caudal mesoderm pattern of anomalies: Transrenal agenesis to sirenomelia. *Teratology* 9:99, 1973.
24. **Harika G et al.** Sirenomelia. Review of nosology and a case report. *Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1995; 24(1):49-51.



25. **Guidera KJ et al.** Caudal regression: a review of seven cases, including the mermaid syndrome. *J Pediatr Orthop.* 1991 Nov-Dec; 11(6):743-7.
26. **Towfighi J, Housman C.** Spinal cord abnormalities in caudal regression syndrome. *Acta Neuropathol.* 1991; 81(4):458-466
27. **Valenzano M et al.** Sirenomelia. Pathological features, antenatal ultrasonographic clues, and review of current embryogenic theories. *Hum Reprod Update.* 1999 Jan-Feb; 5(1):82-6.
28. **Das BB et al.** Caudal regression syndrome versus sirenomelia: a case report. *J Perinatol.* 2002 Mar; 22(2):168-70.
29. **Sozubir S et al.** Sirenomelia with oesophageal atresia. *Adv Clin Path.* 2000 Oct; 4(4):165-8.
30. **Twickler D et al.** Caudal regression versus sirenomelia: sonographic clues. *J Ultrasound Med.* 1993 Jun; 12(6):323-30.
31. **Foerster A.** Die missbildungen des menschen, nebst einem atlas Jena Friedrich Manke. 1861-1865.
32. **Sepulveda W et al.** Prenatal diagnosis of sirenomelus with color Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 May; 170(5 Pt 1):1377-9.
33. **Young ID, O'Reilly KM, Kendall CH.** Etiological heterogeneity in sirenomelia. *Pediatr Pathol.* 1986; 5(1):31-43.
34. **Perez-Aytes A et al.** Single aberrant umbilical artery in a fetus with severe caudal defects: sirenomelia or caudal dysgenesis. *Am J Med Genet.* 1997 Apr 14; 69(4):409-12.
35. **Chappard D et al.** Sirenomelia and multicystic renal dysplasia. Apropos of 2 cases. *J Genet Hum.* 1983 Dec; 31 Suppl 5:403-11.
36. **Vlasiuk VV, Maier IO.** Problem of sirenomelia. *Arkh Patol.* 1980; 42(1):65-9.
37. **Barr M.** *Teratology* (letter) 38:487-488, 1988.
38. **Sivridis E et al.** Sirenomelia in uneventful pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2002; 29(2):140-2.
39. **Perales I et al.** Sirenomelia asociada a defectos del tubo neural. Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2000; 60(2):127-130.
40. **Di Lorenzo M, Brandt ML, Veilleux A.** Sirenomelia in an identical twin : a case report. *Pediatr Surg* 1991 Nov; 26(11):1334-6.
41. **Liatsikos EN et al.** Mermaid and Potter's syndrome occurring simultaneously. *Int Urol Nephrol.* 1999; 31(3):277-81.
42. **Schuler L, Salzano FM.** Patterns in multimalformed babies and the question of the relationship between sirenomelia and VACTERL. *Am J Med Genet.* 1994 Jan 1; 49(1):29-35.
43. **Jain D et al.** Heterotopic nephrogenic rests in the colon and multiple congenital anomalies: possibly related association. *Pediatr Dev Pathol.* 2002 Nov-Dec; 5(6):587-91. Epub 2002 Oct 14.
44. **Biswas BP, Dawn TK, Biswas S.** Combined sirenomelia and upper limb amelia in a uniovular twin. *Indian Med Assoc.* 1985 Jul; 83(7):245-6.
45. **Managoli S et al.** Sirenomelia dipus in a dizygotic twin. *Indian J Pediatr.* 2002 Dec; 69(12):1093-5.
46. **Akbiyik F et al.** Tipe 1 Sirenomelia in one of male twins, with imperforate anus in the other male twin. *Clin Dysmorphol.* 2000 Jul; 9(3):227-9.
47. **Kapur RP et al.** Sirenomelia associated with a "vanishing twin". *Teratology.* 1991 Feb; 43(2):103-8.
48. **Hadravska S, Kohoutek T.** Ectopic adrenals in sirenomelic fetus. *Anat Anz.* 2000 Jul; 182(4):361-3.
49. **Langer B et al.** Sirenomelia and situs inversus: case report and review of the literature. *Fetal Diagn Ther.* 1996 Jan-Feb; 11(1):79-84.



50. **Egan JF et al.** Combined pentalogy of Cantrell and sirenomelia: a case report with especulation about a common etiology. *Am J Perinatol.*1993 Jul;10(4):327-9.
51. **Rodríguez JI, Palacios J.** Craniorachischisis totalis y sirenomelia *Am J Med Genet.*1992 Jul 1;43(4):732-6.
52. **Tang TT et al.** Limb body-wall complex in association with sirenomelia sequence. *Am J Med Genet.*1991 Oct 1;41(1):21-5.
53. **Kallen B et al.**The cyclops and the mermaid: an epidemiological study of two tipos of rare malformation..*J Med Genet.*1992 Jan; 29(1):30-5.
54. **Kulkarni ML, Sureshkumar C, Sindhur PS.** Sirenomelia with spina bifida. *Indian Pediatr.*1994 Jan;31(1):51-5.
55. **Bhandari B, Bhandari PC, Marthur A .**Sirenomelia with exomphalos associated with hind gut..*Indian Pediatr.*1979 Nov; 16(11):1045-9.
56. **Oguz A et al.** A case of sirenomelia. In one of a pair of identical twins, and in association with exomphalos.*Turk J Pediatr.*1986 Jul-Sep; 28(3):205-10.
57. **Tonnies P, Watermann D, Gellen J Jr.** Prenatal diagnosis of sirenomelia. *Zentralbl Gynakol.*199; 121(2):95-7.
58. **Chen C et al.** Sirenomelia with an uncommom osseous fusion associated with a neural tube defect. *Pediatr Radiol.*1998 May; 28(5):293-6.
59. **Managoli S et al.** Mermaid syndrome with amniotic band disruption. *Indian J Pediatr.*2003 Jan; 70(1):105-7.
60. **Rodriguez JI, Palacios J, Razquin S.** Sirenomelia and anencephaly. *Am J Med Genet.*1991 Apr 1; 39(1):25-7.
61. **Chen CP et al.** Cebocephaly, alobar holoprosencephaly, spina bifida and sirenomelia in stillbirth. *J Med Genet.*1997 Mar; 34(3): 252-5
62. **Currarino G, Weinberg A.** From small pelvis outlet syndrome to sirenomelia. *Pediatr Pethol.*1991 Mar-Apr; 11(2):195-210.
63. **Mc Coy MC et al.** A fetus with sirenomelia, omphalocele and meningomyelocele but normal kidneys. *Teratology.*1994 Aug; 50(2):167-71.
64. **Carbillon L et al.** First trimester diagnosis of sirenomelia. A case report. *Fetal Diag Ther.*2001 Sep-Oct; 16(5):284-8.
65. **Goodman SH et al.** Sirenomelia: urological abnormalities in a surviving mermaid. *Can J Urol.*1996 Sep; 3(3):257-260.
66. **Clarke LA et al.** Long term survival of an infant with sirenomelia. *Am J Med Genet.*1993 Feb 1; 45(3):292-6.
67. **Murphy JJ, Fraser GC, Blair GK.** Sirenomelia: case of surviving mermaid. *J Pediatr Surg.*1992 Oct; 27(10):1265-8.
68. **Heyl W et al.** Sirenomelia-prenatal diagnosis and clinical consequences of a rare abnormality. *Z Geburtshilfe Neonatol.*1998 May-Jun; 202(3):121-6.
69. **van Zalen-Srock MM et al.** Early second-trimester diagnosis of sirenomelia. *Prenat Diagn.*1995 Feb; 15(2):171-177.
70. **Pisoni MP et al .**Prenatal diagnosis of anatomo-pathologic aspects of 2 cases of sirenomelia.*Minerva Ginecol.*1990 Apr; 42(4):147-51.
71. **Monteagudo A et al.** Sirenomelia sequence: first-trimester diagnosis with both two-and three-dimensional sonography.*Ultrasound Med.* 2002 Aug; 21(8):915-20.
72. **Sepulveda W et al.** Sirenomelia sequence versus renal agenesis: prenatal differentiation with power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.*1998 Jun; 11(6):445-9.



73. **Sirtori M et al.** Prenatal diagnosis of sirenomelia. *Ultrasound Med.* 1989 Feb; 8(2):83-8.
74. **Gembruch U.** Artificial instalation of amniotic fluid as new technique for the diagnostic evaluation of case of Olygohidramnios. *Prenat Diag* 1998. 8:33
75. **Jin Y et al.** Using polymerase chain reaction for rapid sex-determination of a case of sirenomelia. *Acta Paediatr Jpn.* 1998 Jun; 40(3):282-5.

