

**Malwina MAŁAS^a, Sebastian AWGUL^b, Artur UŹDZICKI^b,
dr n. med. Michał Marian SKOCZYŁAS^c, dr hab. n. med. Marcin SAWICKI^c**

^a Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
Student Scientific Society in Department of Diagnostic Imaging and Interventional Radiology, Pomeranian Medical University in Szczecin

^b Studenckie Koło Naukowe Farmakogenetyki przy Katedrze i Zakładzie Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
Student Scientific Society of Pharmacogenomics in Department of Physiology, Pomeranian Medical University in Szczecin

^c Zakład Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
Department of Diagnostic Imaging and Interventional Radiology, Pomeranian Medical University in Szczecin

ZMIANY MORFOLOGICZNE KRĘGOSŁUPA I SZKIELETU KOŃCZYN DOLNYCH W ZESPOLE REGRESJI KAUDALNEJ

Streszczenie

Wstęp i cele: Zespół regresji kaudalnej charakteryzuje się występowaniem zmian w budowie kości i zaburzeń struktur miękkotkankowych. Niewielka częstość występowania tego zespołu skłania do analizy poszczególnych opisów przypadków w odniesieniu do prac uogólniających.

Materiał i metody: W oparciu o wyniki przeglądu piśmiennictwa z ostatnich 25 lat dokonano syntetycznej analizy zmian w budowie kręgosłupa, kości miednicznych i kości części wolnych kończyn dolnych w obrazie zespołu regresji kaudalnej.

Wyniki: Do zmian kostnych spotykanych w zespole regresji kaudalnej należą m.in. agenezja kręgow, rozszczep kręgosłupa, odwrócenie kifozy krzyżowej, zniekształcenie miednicy, skrócenie kości udowej i stopa końsko-szpotawa. Inne zmiany o istotnym znaczeniu klinicznym to np. dysplazja stawów biodrowych i przykurcze stawów kończyn.

Wniosek: Zmiany kostne w zespole regresji kaudalnej cechują się znaczną różnorodnością, osobniczą zmiennością oraz współistnieniem zmian stawów i struktur miękkotkankowych a standardowe medyczne techniki obrazowania umożliwiają ich wykrywanie i monitorowanie.

Słowa kluczowe: zespół regresji kaudalnej, kręgosłup, szkielet kończyny dolnej, radiologia.

(Received: 02.09.2018; Revised: 25.09.2018; Accepted 0.09.2018)

MORPHOLOGICAL CHANGES IN SPINE AND LOWER LIMB SKELETON IN CAUDAL REGRESSION SYNDROME

Abstract

Introduction and aim: Caudal regression syndrome is characterized by changes in bones and disturbances in soft tissue structures. The low incidence of this syndrome prompts the analysis of individual case reports in relation to generalizing works.

Material and methods: Based on the results of a review of the literature in the last 25 years, a synthetic analysis of the changes in the structure of the spine, the hip bones and bones of the free parts of the lower extremities in the picture of caudal regression syndrome has been carried out.

Results: Bone changes observed in caudal regression syndrome include: agenesis of the vertebrae, spina bifida, reversal of the sacral kyphosis, pelvic deformities, shortening of the femur and clubfoot. Other changes of significant clinical significance are, for example, the hip dysplasia and the limb joint contractures.

Conclusion: Bone changes in caudal regression syndrome are characterized by considerable diversity, individual variability and coexistence of changes in joints and soft tissue structures, and standard medical imaging techniques enable their detection and monitoring.

Keywords: caudal regression syndrome, spine, lower limb skeleton, radiology

(Received: 02.09.2018; Revised: 25.09.2018; Accepted 30.09.2018)

1. Wstęp

Zespół regresji kaudalnej (zespół dysgenezji kaudalnej), (*ang. caudal regression syndrome, caudal dysgenesis syndrome*) jest rzadkim, wrodzonym zespołem, w którym występuje agenezja lub dysgenezja kości guzicznej, odcinka lędźwiowego i krzyżowego kręgosłupa, z towarzyszącymi nieprawidłowościami w kanale kręgowym i w korzeniach nerwów [1]. Występuje on z częstością 1:25000 urodzeń [13]. Powstające anomalie można przypisać zmianom zachodzącym do około 4 tygodnia ciąży podczas embriogenezy cewy nerwowej i procesowi tworzenia się mezodermy [5], [7]. W patogenezie zespołu są brane pod uwagę dwa warianty. Pierwszy z nich, przyczyniający się do powstania choroby u większości pacjentów, zakłada zaburzenia w pierwotnym procesie neurulacji. Drugi obejmuje zaburzenia w różnicowaniu początkowo prawidłowo rozwijającej się, pierwotnej jak i wtórnej, cewy nerwowej [7].

Zespół regresji kaudalnej ma podłoże genetyczne. W patogenezie odgrywa rolę mutacja homeotycznego genu HLXB9. Opisano również mutacje w sekwencjach kodujących HOXD13 i CYP26A1 [6]. Niektórzy autorzy sugerują rolę czynników środowiskowych jako wyzwalających ekspresję nieprawidłowych genów. Do innych postulowanych przyczyn tego zespołu zaliczono także zaburzenia w glikozylacji białek, hipoksję oraz spożywanie minoksydylu [14], [16].

Przyczyny sporadycznej postaci zespołu regresji kaudalnej występującej u chorych niespokrewnionych nie zostały do końca wyjaśnione. Pod uwagę brane są takie czynniki jak cukrzyca u matki, hipoperfuzja oraz czynniki teratogenne i środowiskowe [14]. Występuje on ponad 200 razy częściej u dzieci kobiet z rozpoznaną cukrzycą insulinozależną (IDDM), jednakże tylko u 16-22% pacjentów z tym zespołem stwierdzono IDDM u matek [16]. Ponadto 0,2-1% przypadków to noworodki urodzone przez zdrowe kobiety, co wskazuje, że zespół ten nie jest specyficzny dla cukrzycy, lecz niewątpliwie wpływ teratogeny wywiera wysoka glikemia wraz z czynnikami, które z nią współistnieją (obecność ciał ketonowych) [7], [14].

Klinicznie pacjenci mogą prezentować wiele objawów, począwszy od łagodnych zaburzeń ruchowych i czuciowych po pęcherz neurogeny oraz defekty narządów prowadzące do zgonu, dlatego znajdują się oni pod stałą kontrolą neurologiczną, urologiczną i ortopedyczną [2], [3], [7]. Kontrowersyjne jest klasyfikowanie sirenomelii, czyli całkowitego lub częściowego zrostu kończyn dolnych, jako formy zespołu regresji kaudalnej [11]. Część autorów opisuje ją jako najcięższą postać zespołu regresji kaudalnej lecz odmienne objawy i patogeneza sirenomelii mogą sugerować, iż jest to odrębna jednostka chorobowa [14].

Diagnoza zespołu regresji kaudalnej opiera się na badaniu ultrasonograficznym oraz tomografii rezonansu magnetycznego w okresie prenatalnym [3]. Po porodzie przeprowadza się szczegółowe badanie fizykalne i badanie obrazowe, z użyciem radiografii lub tomografii rezonansu magnetycznego (złoty standard w badaniu rdzenia kręgowego) oraz, rzadziej, neurografii rezonansu magnetycznego, gdy podejrzewane są zaburzenia w obrębie włókien nerwowych [17].

2. Materiał i metody

W oparciu o przegląd piśmiennictwa na temat zmian kostnych w obrazie zespołu regresji kaudalnej dokonano syntetycznej analizy zmian w budowie kręgosłupa, kości miednicznych i kości części wolnych kończyn dolnych. W niektórych fragmentach opracowania wyróżniono również termin miednica, tj. zespół kości krzyżowej, kości guzicznej i parzystych kości miednicznych. Źródłem informacji były artykuły przeglądowe, opisy przypadków oraz prace na temat wykrywania wyżej wymienionych zmian z użyciem technik diagnostyki obrazowej z ostatnich 25 lat.

3. Wyniki

3.1. Zmiany w kręgosłupie

W przebiegu zespołu regresji kaudalnej może dojść do agenezji zarówno kości krzyżowej i guzicznej jak i kręgów lędźwiowych [14]. U jednego opisanego pacjenta agenezja kręgosłupa sięgnęła aż do poziomu 11 kręgu piersiowego. W tych przypadkach ostatnie prawidłowo zbudowane korzenie nerwów rdzeniowych znajdują się najczęściej na poziomie ostatniego zachowanego kręgu. Agenezji kręgów może towarzyszyć również zakotwiczenie rdzenia kręgowego, z końcem rdzenia widocznym w badaniu MRI na poziomie pomiędzy L3 a S2 [7].

Większość pacjentów wykazuje dodatkowo cechy rozszczepu kręgosłupa, a w rzadszych przypadkach mogą występować wady budowy poszczególnych kręgów (kręg połowiczny, kręg motyli, blok kostny), a także odwrócenie kifozy krzyżowej [1]. W ocenie zmian w kręgosłupie najczęściej używa się skali Panga, która dzieli zaburzenie na 5 typów: w postaci najlżejszej, typu 5, dotknięta jest tylko kość guziczna, bez zmian w kości krzyżowej. Zaburzenie typu 1 manifestuje się natomiast kompletnym brakiem kości krzyżowej i zmianami sięgającymi kręgosłupa lędźwiowego. Typy 2-4 określają zaburzenia pośrednie [8], [11], [15]. W obrazie choroby w obrębie kręgosłupa mogą być również obecne tłuszczaki, zarówno wewnątrz jak i zewnątrzoponowe [1].

Tab. 1. Zmiany morfologiczne kręgosłupa, miednicy i kończyn dolnych w zespole regresji kaudalnej
Tab. 1. Morphological changes of the spine, pelvis and lower limbs in the caudal regression syndrome

Kręgosłup	Kości miedniczne / miednica	Kości części wolnej kończyny dolnej
<ul style="list-style-type: none"> ➤ agenezja kręgów ➤ wady kręgów (kręg połowiczny, kręg motyli, blok kostny) ➤ odwrócenie kifozy krzyżowej ➤ rozszczep kręgosłupa <u>towarzyszyć im mogą:</u> ➤ tłuszczaki ➤ zakotwiczenie rdzenia kręgowego 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ deformacja kości miednicy ➤ zwężenie miednicy 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ skrócenie kości udowej ➤ zwichnięcie, dysplazja stawów biodrowych ➤ przykurcze zgięciowe w stawach biodrowych i kolanowych ➤ przeprosty w stawach kolanowych ➤ deformacja stopy ➤ stopa końsko-szpotawa

Źródło: Opracowanie autorów
Source: Elaboration of the authors

3.2. Zmiany w obrębie kości miednicznych i kości części wolnych kończyn dolnych

W badaniach prenatalnych w obrazie ultrasonograficznym u pacjentów cierpiących na zespół regresji kaudalnej widoczne jest skrócenie kości udowych a także zniekształcenie miednicy [14]. Inne nieprawidłowości ortopedyczne obecne postnatalnie mogą obejmować: deformacje stóp, przykurcze zgięciowe w stawach kolanowych i biodrowych, zwichnięcie lub dysplazję stawów biodrowych oraz stopę końsko-szpotawą [12]. Opisano również przypadki występowania przeprostów w stawach kolanowych [9]. Renshaw podzielił zespół regresji kaudalnej na cztery typy, gdzie w każdym kolejnym obraz miednicy charakteryzuje się coraz głębszymi zaburzeniami struktury anatomicznej z jej charakterystycznym zwężeniem [7].

Najbardziej znaczące zmiany dotyczące kończyn dolnych występują w charakteryzującej się występowaniem pojedynczej kończyny dolnej sirenomelii, obecnej w niektórych klasyfikacjach zespołu regresji kaudalnej. W zależności od stopnia nasilenia tej sekwencji wad wszystkie kości części wolnej kończyny dolnej pozostają parzyste lub też dochodzi do redukcji liczby kości, skrajnie aż do pojedynczej kości udowej i braku kości piszczelowej (Stocker i Heifetz 1987, cyt. za Machałowskim i wsp. 2016) [4], [10].

4. Wnioski

- Zmiany kostne w zespole regresji kaudalnej cechują się znaczną różnorodnością, zmiennością osobniczą i współlistnieniem zmian w stawach oraz strukturach miękkotkankowych.
- Standardowe medyczne techniki obrazowania umożliwiają wykrywanie, ocenę stopnia zaawansowania i monitorowanie tych zmian.

Literatura

- [1] Boruah D.K., Dhingani D.D., Achar S., Prakash A., Augustine A., Sanyal S., Gogoi M., Mahanta K.: *Magnetic Resonance Imaging Analysis of Caudal Regression Syndrome and Concomitant Anomalies in Pediatric Patients*, J Clin Imaging Sci, 2016, 6, s. 36.
- [2] Gehlot P., Mandliya J.: *Caudal Regression Syndrome*, Int J Basic Appl Med Sc (przeładowany 10 sierpnia 2018), 2011, 1, 1, s. 126-130. Dostępný w: <<http://www.cibtech.org/jms.htm>>.
- [3] Kumar Y., Gupta N., Hooda K., Sharma P., Sharma S., Kochar P., Hayashi D.: *Caudal Regression Syndrome: A Case Series of a Rare Congenital Anomaly*, Pol J Radiol, 2017, 82, s. 188-192.
- [4] Machałowski T., Daban A., Tivic N., Skoczylas M.M., Sawicki M., Walecka A.: *Anatomical disorders of genitourinary system in children with sirenomelia in diagnostic imaging*, Probl Nauk Stosow, 2016, 5, s. 151-156.
- [5] Mandour C., El Mostarchid B.: *A rare congenital malformation: caudal regression syndrome*, Pan Afr Med J, 2013, 14, s. 30.
- [6] Negrete L.M., Chung M., Carr S.R., Tung G.A.: *In utero diagnosis of caudal regression syndrome*, Radiol Case Rep, 2015, 10, 1, s. 1049.
- [7] Nievelstein R.A., Valk J., Smit L.M., Vermeij-Keers C.: *MR of the caudal regression syndrome: Embryologic implications*, AJNR Am J Neuroradiol, 1994, 15, s. 1021-9.
- [8] Pang D.: *Sacral agenesis and caudal spinal cord malformations*, Neurosurgery, 32, 5, s. 755-778.
- [9] Patel A.B., Renge R.L.: *Images in clinical practice-caudal regression syndrome*, Indian Pediatr, 2001, 38, s. 98.
- [10] Renshaw T.S.: *Sacral agenesis. The pediatric spine-principles and practice*, New York: Raven Press, 1994, 1, s. 2214.
- [11] Seidahmed M.Z., Abdelbasit O.B., Alhussein K.A., Miqdad A.M., Khalil M.I., Salih M.A.: *Sirenomelia and severe caudal regression syndrome*, Saudi Med J, 2014, 35, Suppl 1, s. S36-S43.
- [12] Sen K., Patel M.: *Caudal Regression Syndrome*, Med J Armed Forces India, 2007, 63, 2, s. 178-179.
- [13] Sharma A., Abraham J., Amrutha K.V., Sharma M.: *Caudal regression syndrome*, Int J Med and Dent Sci, 2016, 5, 2, s. 1259-1264.
- [14] Singh S.K., Singh R.D., Sharma A.: *Caudal regression syndrome-case report and review of literature*, Pediatr Surg Int, 2005, 21, s. 578-81.
- [15] Subtil D., Cosson M., Houfflin V., Vaast P., Valat A., Puech F.: *Early detection of caudal regression syndrome: Specific interest and findings in three cases*, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1998, 80, s. 109-12.
- [16] Zaw W., Stone D.G.: *Caudal Regression Syndrome in twin pregnancy with type II diabetes*, J Perinatol, 2002, 22, s. 171-74.
- [17] Zepeda T.J., García M.M., Morales S.J., Pantoja H.M.A., Espinoza G.A.: *Caudal regression sequence: Clinical-radiological case*, Rev Chil Pediatr, 2015, 86, s. 430-35.