Maastricht University

Embryological and surgical aspects of the tethered cord

Citation for published version (APA):

van Aalst, J. (2009). *Embryological and surgical aspects of the tethered cord*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. https://doi.org/10.26481/dis.20091218ja

Document status and date:
Published: 01/01/2009

DOI:
10.26481/dis.20091218ja

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 23 Apr. 2024

Nederlandse samenvatting

Discussie en conclusie

In dit proefschrift worden een aantal congenitale afwijkingen beschreven, die geassocieerd zijn met een gekluisterd ruggenmerg ('tethered cord'). Al deze afwijkingen zijn onderdeel van het brede spectrum van congenitale misvormingen die worden samengevat met de term spina bifida. Wereldwijd worden de meeste vormen van spina bifida regelmatig door neurochirurgen behandeld en in de literatuur zijn veel publicaties te vinden die, vanuit allerlei verschillende invalshoeken, dit onderwerp behandelen. Ondanks het feit dat er door de jaren heen steeds meer bekend is geworden over de patiënt met spina bifida, bestaan er nog steeds onduidelijkheden en is de etiologie van de misvorming in veel gevallen onbekend.
Het doel van dit proefschrift is geweest om een aantal vormen van een tethered cord bij spina bifida gedetailleerd te beschrijven met aandacht voor de pathologische embryologie, de (chirurgische) anatomie en de klinische en radiologische presentatie.
Bij veel patiënten met een meningomyelocele is er sprake van een klinisch evidente beschadiging van het ruggenmerg. De klinische presentatie van de patiënt is afhankelijk van het niveau en de uitgebreidheid van de laesie en varieert van milde neurologische symptomatologie tot ernstige paraplegie.
In 1984 demonstreerde Brunelli et al.[4] in een proefdiermodel bij konijnen dat het mogelijk is om een spina bifida defect al in utero te sluiten. Michejda[26] ontwikkelde een soortgelijk diermodel, waarbij primaten werden gebruikt. Alle foetussen in dit experiment ondergingen een laminectomie, waarna later bij sommige foetussen dit defect chirurgisch werd gesloten. Beide ingrepen vonden plaats in utero. Na geboorte (via een keizersnede) bleek dat de chirurgisch herstelde foetussen neurologisch normaal waren, terwijl er in de andere groep ernstige paraparese en incontinentie werd vastgesteld. Blijkbaar was het ruggenmerg van de niet chirurgisch herstelde dieren beschadigd tijdens de verdere intra-uteriene ontwikkeling.
In 1990 suggereerden Heffez et al.[14] dat het ruggenmergsletsel in meningomyelocele patiënten waarschijnlijk niet alleen het resultaat is van een congenitale myelodysplasie, maar dat tevens secundaire schade wordt veroorzaakt door blootstelling van het ruggenmerg aan het amnionvocht. Deze hypothese werd getest in een experimenteel diermodel waarbij rattenpups werden gebruikt. De uitkomst van dit experiment was inderdaad dat er secundaire schade optrad, vermoedelijk ten gevolge van de toxiciteit van het amnionvocht. Ook uit andere experimenten met soortgelijke diermodellen[15,25,34] werd geconcludeerd dat secundaire (toxische of mechanische) schade in ieder geval gedeeltelijk verantwoordelijk moet zijn voor de ernstige neurologische uitval in meningomyelocele patiënten.

Er was echter ook weerstand tegen deze hypothese. McLone et al.[24] beschreven een dierexperimenteel muizenmodel, waarin geen aanwijzingen werden gezien voor deze secundaire schade.
Vanwege de bemoedigende resultaten uit de meeste dierexperimenten ondergingen in 1997 en 1998 de eerste menselijke foetussen met een meningomyelocele een intra-uteriene sluiting van het meningomyelocele defect[1,5]. Op dit moment worden er in een grote studie (MOMS = Management of Myelomeningocele Study) data verzameld vanuit meerdere instituten om 100 in utero geopereerde patiënten te vergelijken met 100 patiënten bij wie het meningomyelocele defect postnataal werd gesloten.
Voorlopige resultaten van deze trial laten zien dat intra-uteriene chirurgie geen effect heeft op uitval van sensibiliteit of motoriek[38]. Ook wordt geen verbetering gezien van de blaasfunctie[18]. Het aantal patiënten dat een Arnold-Chiari malformatie ontwikkelt lijkt echter significant te worden gereduceerd, net als het aantal patiënten dat behandeld moet worden vanwege hydrocefalus[37,39,40].
In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift wordt, middels gebruik van hoogveldsterkte MRI (HVMRI) de anatomie van het foetale ruggenmerg beschreven 20-21 weken postgestatie. Twee embryo's werden geanalyseerd en vergeleken; een foetus met een grote meningomyelocele (20 weken postgestatie) en een gezonde foetus (21 weken postgestatie).
Ter hoogte van de meningomyelocele werden geen aanwijzingen gezien voor een neurulatiedefect. Dit is in overeenstemming met de hypothese dat het ruggenmerg, ook in geval van een ernstige meningomyelocele, in eerste instantie normaal is aangelegd en secundair wordt beschadigd. Er werd echter wel een tethering en uitrekking gezien van het ruggenmerg. Het in utero bedekken of sluiten van het meningomyelocele defect voorkomt secundaire schade aan het ruggenmerg, maar het lijkt onwaarschijnlijk dat hierdoor de tethering en uitrekking van het ruggenmerg worden voorkomen. Dit kan het feit verklaren dat de resultaten van intra-uteriene chirurgie wat betreft neurologische uitval tot nu toe teleurstellend zijn. Ook zou dit een verklaring zijn voor de goede resultaten op beenfunctie die werden gezien na dierexperimenteel onderzoek. De chirurgische defecten in deze proefdieren werden immers pas aangebracht nadat er al een normale ontwikkeling van het ruggenmerg aan was vooraf gegaan.

De dermale sinus (DS) is een zeldzame, maar bekende afwijking. Tot nu toe zijn er ongeveer 150 patiënten beschreven in de literatuur (persoonlijk observatie). Van deze patiënten presenteert 60% zich met een infectie in de vorm van een meningitis of intraspinaal empyeem, soms zelfs met dodelijke afloop[2,3,6,9,30,35].
In **hoofdstuk 3** wordt de geïnfecteerde lumbosacrale DS beschreven. Het belang van goed klinisch onderzoek van de rug van een pasgeborene direct

postpartum wordt hier nogmaals benadrukt. Lumbosacrale dimpels komen vrij vaak voor. Uit onderzoek blijkt dat een dimpel in of onder de bilnaad vaak voorkomt en niet moet worden geassocieerd met spinale of intraspinale afwijkingen[42]. Is de dimpel echter boven de bilnaad gelokaliseerd en is er tevens sprake van lokale huidafwijkingen, is de kans op een DS veel groter. Een DS die gemist wordt tijdens het postpartum onderzoek van de pasgeborene, kan later een dramatisch klinisch beeld veroorzaken. Kennis van de pathologische anatomie van deze afwijking is dan van essentieel belang voor de geconsulteerde neurochirurg.
Hoewel de anatomie van een DS complex is, konden we een aantal typische kenmerken beschrijven. De dura omgeeft de DS met een soort mouw richting het spinale kanaal. Daarbij blijft de spinale arachnoidea intact en lekkage van liquor door een DS is dan ook zeer zeldzaam. Is er toch sprake van liquorlekkage uit de opening van een DS, moet ernstig rekening worden gehouden met hydrocefalus[7,13,23].
Indien er meningitis optreedt bij een patiënt met een DS, is dit waarschijnlijk het gevolg van het ruptureren van de locaal ontstoken en genecrotiseerde fistelgang[41] of geassocieerde inclusietumor. Aangezien er nu een port d'entrée is ontstaan naar de subarachnoidale ruimte, kan er een bacteriële meningitis ontstaan. In geval van een geruptureerde inclusietumor kan dit aanleiding geven tot een chemicoleptomeningitis. Beide vormen kunnen weer leiden tot een postmeningitis hydrocefalus, die vanwege de hoge liquordruk en beschadigde arachnoidea lekkage van liquor uit een DS kan veroorzaken.
Tussen de DS en de conus medullaris is in veel gevallen geen scheidingsvlak waar te nemen. Zelfs zonder dat het operatiegebied is aangetast door een eerder doorgemaakte infectie, kan het zeer moeilijk zijn om dit scheidingsvlak te vinden. We beschreven twee anatomische 'landmarks' die kunnen helpen om het niveau van de conus te identificeren; de laagst aftakkende radices en het filum terminale. Tevens beschreven we in dit hoofdstuk het eerste geval van twee parallelle dermale sinus op eenzelfde spinaal niveau.
In **hoofdstuk 4** wordt een variant van de DS beschreven, die we de DS-like stalk hebben genoemd. Dit kan worden vertaald als de 'DS-achtige streng'. Deze afwijking lijkt erg op een DS, maar toch beschreven we een aantal essentiële verschillen. Tijdens macroscopisch onderzoek van de strengen viel reeds op dat deze niet het gladde witglanzende aspect hadden zoals vaak wordt gezien bij een DS, maar er meer fibreus uitzagen. Ook bleek dat de durale mouw, zoals we die beschreven in hoofdstuk 3, niet richting het spinale kanaal gericht was, maar in een tegengestelde (ventrodorsale) richting. Het meest belangrijke verschil werd echter gezien na histopathologisch onderzoek. De streng bleek geen lumen te bevatten en was opgebouwd uit bindweefsel, vet, spier, sporen van dura en zelfs een paar neurale elementen. In tegenstelling tot de DS, die is opgebouwd uit ectodermale componenten,

bestaat de DS-like stalk dus met name uit mesodermale derivaten. Daaruit concludeerden we dat er ook een verschil moet zijn in de etiologie van beide afwijkingen.
Het klinisch belang van deze bevindingen is dat een DS-like stalk, aangezien deze geen lumen bevat, geen aanleiding zal geven tot een infectie. Ook zal er geen cutane inclusietumor ontstaan.
Beide afwijkingen (DS en DS-like stalk) ontstaan waarschijnlijk als gevolg van een nondisjunctie tussen neuraal- en oppervlakte ectoderm. In het geval van een DS-like stalk is er sprake van een mesodermale structuur, die tijdens de embryologische ontwikkeling richting het huidoppervlak wordt meegesleept, waarbij de durale mouw zich in dezelfde richting ontwikkelt. Dit in tegenstelling tot de DS waarbij gedacht wordt dat na de nondisjunctie, het oppervlakte ectoderm niet loslaat van het neurale ectoderm en het omgevende mesoderm en in een dorsoventrale richting wordt meegesleept richting het spinale kanaal. In dit geval resulteert dit in een inwaarts gerichte durale mouw.
Het eerder genoemde mechanisme van nondisjunctie is tot op heden niet bekend. Hoewel er in de literatuur consensus bestaat over het feit dat dit mechanisme verantwoordelijk moet zijn voor het ontstaan van een DS, werd dit nooit eerder experimenteel getoetst. Om die reden ontwikkelden wij een experimenteel diermodel waarbij onze hypothese was dat een lokaal sluitingsprobleem van de neurale buis zou kunnen leiden tot een lokale nondisjunctie. Deze hypothese werd getest in een experimenteel diermodel, waarbij gebruik werd gemaakt van 50 in ovo geopereerde kippenembryo's. Dit experiment, dat inderdaad resulteerde in afwijkingen die sterke overeenkomsten vertoonden met een DS, wordt beschreven in **hoofdstuk 5**. We concludeerden dat de ontwikkeling van een DS kan worden nagebootst middels een experimentele verlenging van de verbinding tussen de neurale buis en het oppervlakte ectoderm. Deze bevinding steunt de hypothese dat ook de menselijke DS het resultaat is van een nondisjunctie tussen de neurale buis en het oppervlakte ectoderm. Het blijft echter onduidelijk waarom deze nondisjunctie optreedt.
Bij sommige kippenembryo's werd gedurende het hierboven beschreven experiment een split cord malformation (SCM) vastgesteld. Deze term kan worden vertaald als gespleten of verdubbeld ruggenmerg. De SCM is uitgebreid bestudeerd door Pang et al.[27,28], die twee vormen van SCM beschreef. Bij een SCM type I is het ruggenmerg gespleten, waarbij iedere helft is omgeven door een eigen dura. Tussen beide duraalzakken bevindt zich een stevig osteofibreus septum. In geval van een SCM type II liggen beide helften samen in een duraalzak en zijn slechts van elkaar gescheiden door een dunwandig, vliezig septum.
In **hoofdstuk 6** beschreven we een patiënt met een bijzondere variant van een SCM. In dit geval was er sprake van een misvorming met kenmerken van

zowel een type I als een type II SCM. We concludeerden dat er geen goed onderscheid kan worden gemaakt tussen beide types en dat deze beiden onderdeel zijn van een spectrum van afwijkingen. De hoeveelheid meninx primitiva die tussen beide ruggenmergshelften aanwezig is, is bepalend voor de mate van ernst waarin de SCM tot uiting komt. Zoals ook eerder door Pang et al. werd gesuggereerd, worden alle vormen van SCM meest waarschijnlijk veroorzaakt door de aanwezigheid van een extra neurenterisch kanaal.
De meeste vormen van spina bifida kunnen op ieder spinaal niveau voorkomen. Er zijn echter ook vormen die een bepaalde voorkeurslokalisatie hebben. De trias van Currarino is een syndroom dat veroorzaakt wordt door een stoornis in de aanleg van de caudale eminentie. Het is dan ook niet verwonderlijk dat dit syndroom zich beperkt tot het meest caudale gedeelte van de wervelkolom. De trias van Currarino is een autosomaal dominante aandoening die verbonden is aan de 7q36 regio[19,22,31]. Wereldwijd zijn er ongeveer 250 patiënten bekend met dit syndroom, dat bestaat uit een benig defect in het sacrum, een anorectale misvorming en een presacrale tumor[8,20]. In de meeste gevallen is deze presacrale tumor een teratoom, een anterieure meningomyelocele, of een combinatie van beiden[16,20,21,43].
In **hoofdstuk 7** beschreven we vijf patiënten met de trias, waarbij de nadruk is gelegd op de neurochirurgische behandeling. We concludeerden dat fistels tussen het colon en de intradurale ruimte onmiddellijk dienen te worden gesloten. Het blijft een onderwerp van discussie of het tethered cord moet worden geopereerd. De enige indicatie hiervoor is een progressief tethered cord syndroom. Omdat obstipatie in vrijwel iedere patiënt met de trias aanwezig is, kan dit niet worden beschouwd als een betrouwbare manifestatie van een tethered cord. We hebben geen bewijs gevonden voor het feit dat een eventueel aanwezige anterieure meningomyelocele operatief moet worden verwijderd. Omdat er in de literatuur melding wordt gemaakt van maligne teratomen bij patiënten met de trias, dienen alle vaste tumoren te worden verwijderd, tenzij de diagnose van een teratoom kan worden uitgesloten.

Inclusietumoren zijn niet ongewoon in combinatie met spina bifida. In de meeste gevallen betreft het hier dermoiden, epidermoiden of lipomen. De etiologie van intraspinale dermoiden en epidermoiden lijkt verschillend te zijn naar gelang er sprake is van spina bifida aperta of van spina bifida occulta. In geval van spina bifida aperta, wordt verondersteld dat deze tumoren ontstaan als gevolg van het achterblijven van huidresten in de subdurale ruimte tijdens het sluiten van het meningomyelocele/meningocele defect[17,29,33,36]. In spina bifida occulta patiënten, die nooit geopereerd zijn, ontstaan deze inclusietumoren meest waarschijnlijk als gevolg van een cutane inclusie tijdens de verstoorde embryologische ontwikkeling.

In **hoofdstuk 8** beschreven we de intraspinale dermoiden en epidermoiden. Het betreft hier de grootste serie tot nu toe in de literatuur. We concludeerden dat het vrijwel onmogelijk is om een onderscheid te maken tussen een dermoid en een epidermoid op basis van klinische of radiologische presentatie. Histopathologisch onderzoek is en blijft de gouden standaard.
Hoewel de peroperatieve inschatting van de neurochirurg de meest betrouwbare klinische parameter bleek wanneer het gaat om de differentiatie tussen beide tumorsoorten, bleek ook dat slechts in 8/18 gevallen overeen te komen met de uiteindelijke histopathologische diagnose.
Het verschil tussen het intraspinale dermoid en epidermoid is daarom niet klinisch relevant. Bovendien is de term ‘dermoid’ een foutieve benaming, aangezien deze tumoren een epidermale/ectodermale oorsprong hebben. Het onder-scheid tussen dermoid en epidermoid is gebaseerd op de onjuiste aanname dat alle huidadnexen (haren, zweet- en talgklieren) zich ontwikkelen uit de dermis. We concludeerden dan ook dat beide tumorsoorten kunnen worden samengevat onder de naam ‘spinale cutane inclusietumoren’.

Aanbevelingen

Er wordt steeds meer bekend over spina bifida. Toch blijven er nog veel vragen onbeantwoord, of in ieder geval onderwerp van discussie. Een continue actieve houding ten aanzien van deze patiëntengroep is dan ook gerechtvaardigd. Alle patiënten moeten systematisch worden onderzocht door een ervaren kinderneuroloog en goede radiologische beeldvorming is een vereiste. De neurochirurg moet oog hebben voor peroperatieve details en indien er weefsel voor histopathologisch onderzoek wordt ingestuurd, dient dit een relevant gedeelte van de afwijking te bevatten.
Hoewel neurochirurgen met name geïnteresseerd zijn in klinische presentatie, anatomie en chirurgische details, zal het toekomstig wetenschappelijk onderzoek naar spina bifida zich vooral moeten richten op de genetische ontwikkeling van het ectoderm, het mesoderm, het proces dat disjunctie wordt genoemd en het pathologische mechanisme achter nondisjunctie.
Een beter begrip van deze processen zal van belang zijn bij het ontrafelen van de factoren die een rol spelen bij de etiologie van veel aan spina bifida gerelateerde afwijkingen.
De ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel hangt sterk samen met de ontwikkeling van de huid. Wat betreft de kennis van de ontwikkeling van de huid, en dan met name de ontwikkeling van de epidermis, is er de laatste jaren vooruitgang geboekt[10,11,12]. In toekomstige experimenten die zich richten op de etiologie van spina bifida, zullen deze dermatologische ontwikkelingen zeker betrokken moeten worden.

In 2007 ontdekten Zweedse wetenschappers het genetische defect dat een DS veroorzaakt in de Rhodesian ridgeback, een hondenras[32]. Deze honden, die afstammen van een zeer oud Afrikaans hondenras hebben een typerende richel haar op de middellijn van hun rug. In deze richel groeien de haren in tegenovergestelde richting ten opzichte van de haren in de rest van de vacht. Bij de Rhodesian ridgebacks wordt er in 8-10% een DS vastgesteld. Zowel de afwijkende haargroei in de middellijn, als ook de DS zijn vermoedelijk het resultaat van een dominante mutatie, waarbij de duplicatie van het genetisch materiaal van drie fibroblast groeifactoren (FGF) een belangrijke rol speelt.
The relatie tussen haren die een andere groeirichting hebben en het ontwikkelen van een DS is nog niet duidelijk. Bij een aantal van onze patiënten met een DS hebben we DNA onderzoek (single nucleotide polymorphism analyse) op bloedmonsters verricht, met specifieke aandacht voor de genen die betrokken zijn bij de expressie van FGF. Tot nu toe konden we de defecten, zoals aangetoond bij de Rhodesian ridgeback, echter niet aantonen bij de mens.
Los van de vooruitgang in het genetisch onderzoek, die veelbelovend is, blijft het erg belangrijk om alle misvormingen die worden gezien in een spina bifida patiënt te beschrijven, ook als dit niet-neurologische afwijkingen betreft.
De trias van Currarino is een van de voorbeelden van een multidisciplinair raadsel, dat werd opgelost, maar er bestaan zeker andere syndromen die nog beschreven en genetisch geëvalueerd moeten worden.

References

1. Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW. Successful fetal surgery for spina bifida. Lancet 1998;352:1675-1676.
2. Altozano F. Un caso de sinus dermal congenito. Acta Pediatr Esp 1954;12:467-474.
3. Amador LV, Hankinson J, Bigler JA. Congenital spinal dermal sinuses. J Pediatr 1955;47: 300-310.
4. Brunelli G, Brunelli F. Experimental foetal microsurgery as related to myelomeningocele. Microsurgery 1984;5:24-29.
5. Bruner JP, Richards WO, Tulipan NB, Arney TL. Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele in utero. Am J Obstet Gynecol 1999;180:153-158.
6. Cardell BS, Laurance B. Congenital dermal sinus associated with meningitis; report of a fatal case. Br Med J 1951;2:1558-1561.
7. Casani Martinez C, Otero Reigada MC, Perez Tamarit A, Alvarez Garijo JA, Asensi Botet F. [Lumbosacral dermal sinus as entry point of purulent meningitis. Report of 3 cases]. An Esp Pediatr 1991;34:68-70.
8. Currarino G, Coln D, Votteler T. Triad of anorectal, sacral, and presacral anomalies. AJR Am J Roentgenol 1981;137:395-398.
9. Dubreuilh MW. Abces Intra-medullaire consecutif a une tumeur dermoide congenitale. Bull Soc Anat Physiol Norm Pathol 1887;8:13-26.
10. Fuchs E. Beauty is skin deep: the fascinating biology of the epidermis and its appendages. Harvey Lect 1998;94:47-77.
11. Fuchs E. Scratching the surface of skin development. Nature 2007;445:834-842.
12. Fuchs E, Raghavan S. Getting under the skin of epidermal morphogenesis. Nat Rev Genet 2002;3:199-209.
13. Gupta DK, Shastank RR, Mahapatra AK. An unusual presentation of lumbosacral dermal sinus with CSF leak and meningitis. A case report and review of the literature. Pediatr Neurosurg 2005;41:98-101.
14. Heffez DS, Aryanpur J, Hutchins GM, Freeman JM. The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury. Neurosurgery 1990;26:987-992.
15. Heffez DS, Aryanpur J, Rotellini NA, Hutchins GM, Freeman JM. Intrauterine repair of experimental surgically created dysraphism. Neurosurgery 1993;32:1005-1010.
16. Heij HA, Moorman-Voestermans CG, Vos A, Kneepkens CM. Triad of anorectal stenosis, sacral anomaly and presacral mass: a remediable cause of severe constipation. Br J Surg 1990;77:102-104.
17. Herman JM, McLone DG, Storrs BB, Dauser RC. Analysis of 153 patients with myelomeningocele or spinal lipoma reoperated upon for a tethered cord. Presentation, management and outcome. Pediatr Neurosurg 1993;19:243-249.
18. Holzbeierlein J, Pope JI, Adams MC, Bruner J, Tulipan N, Brock JW, 3rd. The urodynamic profile of myelodysplasia in childhood with spinal closure during gestation. J Urol 2000; 164:1336-1339.
19. Kochling J, Karbasiyan M, Reis A. Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Currarino syndrome. Eur J Hum Genet 2001;9:599-605.
20. Kochling J, Pistor G, Marzhauser Brands S, Nasir R, Lanksch WR. The Currarino syndrome--hereditary transmitted syndrome of anorectal, sacral and presacral anomalies. Case report and review of the literature. Eur J Pediatr Surg 1996;6:114-119.
21. Lee SC, Chun YS, Jung SE, Park KW, Kim WK. Currarino triad: anorectal malformation, sacral bony abnormality, and presacral mass--a review of 11 cases. J Pediatr Surg 1997;32: 58-61.
22. Lynch SA, Bond PM, Copp AJ, Kirwan WO, Nour S, Balling R, Mariman E, Burn J, Strachan T. A gene for autosomal dominant sacral agenesis maps to the holoprosencephaly region at 7q36. Nat Genet 1995;11:93-95.

23. Martinez-Lage JF, Perez-Espejo MA, Tortosa JG, Ros de San Pedro J, Ruiz-Espejo AM. Hydrocephalus in intraspinal dermoids and dermal sinuses: the spectrum of an uncommon association in children. Childs Nerv Syst 2006;22:698-703.
24. McLone DG, Dias MS, Goossens W, Knepper PA. Pathological changes in exposed neural tissue of fetal delayed splotch (Spd) mice. Childs Nerv Syst 1997;13:1-7.
25. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, Yingling CD, Hoffman KM, Harrison MR, Adzick NS. In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. Nat Med 1995; 1:342-347.
26. Michejda M. Intrauterine treatment of spina bifida: primate model. Z Kinderchir 1984;39: 259-261.
27. Pang D. Split cord malformation: Part II: Clinical syndrome. Neurosurgery 1992;31:481-500.
28. Pang D, Dias MS, Ahab-Barmada M. Split cord malformation: Part I: A unified theory of embryogenesis for double spinal cord malformations. Neurosurgery 1992;31:451-480.
29. Pansey BK, Verma A, Sood PK, Chabra SC, Pansey M. Dermoid tumours occurring at the site of previous meningocele repair. Clin Neurol Neurosurg 1988;90:137-140.
30. Ripley W, Thompson DC. Pilonidal sinus as a route of infection in case of staphylococcus meningitis. Amer J Dis Child 1928;36:785-788.
31. Ross AJ, Ruiz-Perez V, Wang Y, Hagan DM, Scherer S, Lynch SA, Lindsay S, Custard E, Belloni E, Wilson DI, Wadey R, Goodman F, Orstavik KH, Monclair T, Robson S, Reardon W, Burn J, Scambler P, Strachan T. A homeobox gene, HLXB9, is the major locus for dominantly inherited sacral agenesis. Nat Genet 1998;20:358-361.
32. Salmon Hillbertz NH, Isaksson M, Karlsson EK, Hellmén E, Pielberg GR, Savolainen P, Wade CM, von Euler H, Gustafson U, Hedhammar A, Nilsson M, Lindblad-Toh K, Andersson L, Andersson G. Duplication of FGF3, FGF4, FGF19 and ORAOV1 causes hair ridge and predisposition to dermoid sinus in Ridgeback dogs. Nat Genet 2007;39:1318-1320.
33. Scott RM, Wolpert SM, Bartoshesky LE, Zimbler S, Klauber GT. Dermoid tumors occurring at the site of previous myelomeningocele repair. J Neurosurg 1986;65:779-783.
34. Selcuki M, Manning S, Bernfield M. The curly tail mouse model of human neural tube defects demonstrates normal spinal cord differentiation at the level of the meningomyelocele: implications for fetal surgery. Childs Nerv Syst 2001;17:19-23.
35. Shenkin HA, Hunt AD, Horn RC. Sacrococcygeal sinus (pilonidal sinus) in direct continuity with the central canal of the spinal cord. Surg Gynecol Obstet 1944;79:655-659.
36. Storrs BB. Are dermoid and epidermoid tumors preventable complications of myelo-meningocele repair? Pediatr Neurosurg 1994;20:160-162.
37. Sutton LN, Adzick NS, Johnson MP. Fetal surgery for myelomeningocele. Childs Nerv Syst 2003;19:587-591.
38. Tubbs RS, Chambers MR, Smyth MD, Bartolucci AA, Bruner JP, Tulipan N, Oakes WJ. Late gestational intrauterine myelomeningocele repair does not improve lower extremity function. Pediatr Neurosurg 2003;38:128-132.
39. Tulipan N. Intrauterine myelomeningocele repair. Clin Perinatol 2003;30:521-530.
40. Tulipan N, Sutton LN, Bruner JP, Cohen BM, Johnson M, Adzick NS. The effect of intrauterine myelomeningocele repair on the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. Pediatr Neurosurg 2003;38:27-33.
41. van Aalst J, Beuls EA, Cornips EM, Vanormelingen L, Vandersteen M, Weber JW, Vles JS. Anatomy and surgery of the infected dermal sinus of the lower spine. Childs Nerv Syst 2006;22:1307-1315.
42. Weprin BE, Oakes WJ. Coccygeal pits. Pediatrics 2000;105:E69.
43. Yates VD, Wilroy RS, Whitington GL, Simmons JC. Anterior sacral defects: an autosomal dominantly inherited condition. J Pediatr 1983;102:239-242.