

Currarinos syndrom ved Rikshospitalet 1961–2012

BAKGRUNN Currarinos syndrom er en sjelden arvelig tilstand med forstoppelse som hovedsymptom. Den typiske pasient har en kombinasjon av sakrale, anorektale, intraspinale og presakrale anomalier. Familiære tilfeller har oftest mutasjon i genet *MNX1*. De fleste norske pasienter er behandlet ved Rikshospitalet. Her redegjøres det for 50 års erfaringer med tilstanden.

MATERIALE OG METODE Studien er basert på journalopplysninger for pasienter med Currarinos syndrom samt noen førstegradsslektninger fra perioden 1961–2012. Vi registrerte resultater av mutasjonsanalyse, røntgenundersøkelse av korsbeinet og ultralyd-, MR- og/eller CT-undersøkelser samt behandlingstiltak.

RESULTATER Vi behandlet 29 pasienter i perioden og har i tillegg identifisert sju friske slektninger med mutasjon i *MNX1*-genet og en slektning med patognomonisk korsbeins-anomali. Det var 15 familiære og 14 sporadiske tilfeller. 14 familiære tilfeller og én av de sporadiske fikk påvist mutasjon i *MNX1*-genet. Den fenotypiske variasjonen var uttalt, og vi så ingen åpenbar sammenheng mellom genotype og fenotype. 26 av pasientene hadde forstoppelse og 15 fikk kolostomi. 14 pasienter trengte nevrokirurgiske inngrep og sju urogenitale. Ingen pasienter har hatt malign sykdom.

FORTOLKNING Pasienter med Currarinos syndrom har svært variable kliniske symptomer, med forstoppelse som hovedproblem. Hos pasienter med familiært syndrom kan man forvente å finne mutasjon i *MNX1*-genet.

Currarinos syndrom (CS) (1) er en sjelden tilstand, med svært variabel klinisk presentasjon, som i en del tilfeller arves autosomalt dominant (2, 3). Frem til 2008 var det kun publisert vel 300 tilfeller (4). Orphanet (5) angir en prevalens på 1–9:100 000. Omtrent to tredeler av tilfellene er familiære. Disse har lik kjønnsfordeling. Blant sporadiske tilfeller er det en markant overvekt av kvinner (2).

Tilstanden ble beskrevet i *The Lancet* allerede i 1837 (6), men først i 1981 publiserte radiologen Currarino og medarbeidere arbeidet som førte til at de fleste nå bruker betegnelsen Currarinos syndrom (7). Syndromet beskrives her som en triade bestående av sakrale, anorektale og presakrale anomalier. Defekten i korsbeinet (os sacrum) er variabel, men er i sin typiske form patognomonisk for tilstanden. Kors- og halebeinet har da en halvsidig partiell agenesi med utseende som en sigd, halvmåne eller scimitar (tyrkisk sverd) (fig 1).

I sin klassiske form består den anorektale anomalien av en svært karakteristisk analstenose (fig 2). Anus har traktform opp mot linea dentata, hvor det kan være alle grader av stenose. Den presakrale anomalien beskrives som en oppfylling – den kan bestå av et teratom, et meningocele, en enterisk cyste eller en hvilken som helst kombinasjon av disse.

Mange pasienter har intraspinale anomalier, oftest tjoret ryggmarg (fig 3a). Ved denne tilstanden er nedre del av ryggmargen med

konus feilposisjonert i distal retning, ofte strukket, og kan inneholde fremmede vevselementer som lipomer og teratomer. Når ryggmargen er tjoret i en sakral posisjon, vil nevrologiske symptomer og tegn (parese, sensoriske utfall og smerter) ofte progrediere med lengdeveksten i ryggraden. Mange pasienter har også urogenitale anomalier (1, 2).

Det er stor fenotypisk variasjon, noe som medfører at det kan være vanskelig å avgrense Currarinos syndrom fra andre medfødte tilstander i sakralregionen, for eksempel analatresi. Én pasient med familiært Currarinos syndrom kan ha hele triaden samt tjoret ryggmarg og uttalte plager, mens et familiemedlem med samme mutasjon kan være helt uten symptomer. I et materiale ble det funnet at en tredel av beslektede med påvist mutasjon var symptomfrie (2). Det høye antallet symptomfrie individer sammen med store fenotypiske variasjoner er medvirkende til at insidensangivelser blir usikre.

Det første sykdomsgenet ble identifisert i 1998 ved analyse av tre familier, hvorav en var fra vår avdeling (8). Familiært Currarinos syndrom er assosiert med dominant arvelige ødeleggende mutasjoner (loss of function) i genet *MNX1* (motor neuron and pancreas homeobox 1 – tidligere kalt *HLXB9*) (8). *MNX1*-genet er lokalisert til kromosom 7q36 (9), består av tre eksoner og koder for en transkripsjonsfaktor. Hittil er det identifisert mer enn 70 sykdomsassosierte muta-

Tom Monclair

tom.monclair@online.no

Barnekirurgisk seksjon

Avdeling for lever, gastro- og barnekirurgi

Tryggve Lundar

Nevrokirurgisk avdeling

Bjarne Smevik

Enhet for barneradiologi

Avdeling for radiologi og nukleærmedisin

Ingunn Holm

Karen Helene Ørstavik

Avdeling for medisinsk genetikk

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet



Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

e-ramme 1 og e-tab 3 finnes i Tidsskriftets elektroniske utgaver

HOVEDBUDSKAP

Currarinos syndrom er en autosomalt dominant arvelig tilstand med svært variabel klinisk presentasjon

I løpet av en 50-årsperiode har Rikshospitalet behandlet 29 pasienter med syndromet

Nesten alle hadde behandlingstrengende forstoppelse som hovedproblem, halvparten fikk kolostomi og et flertall av pasientene hadde presakrale svulster

Pasienter og førstegradsslektninger bør henvises til genetisk veiledning og mutasjonsanalyse

sjoner (10, 11). Det er ikke påvist noen genotype-fenotype-korrelasjon (2, 3, 12).

Rikshospitalet begynte å bruke diagnosen Currarinos syndrom i 1986, men vi har behandlet pasienter med tilstanden siden 1961. Vi har nå, også i internasjonal sammenheng, et stort pasientmateriale og symptomfrie slektninger med mutasjon i *MNX1*-genet. Tilgang til molekylær diagnostikk har de siste årene gitt oss langt bedre muligheter for utredning. Vi presenterer her vår erfaring med utredning og behandling av syndromet.

Materiale og metode

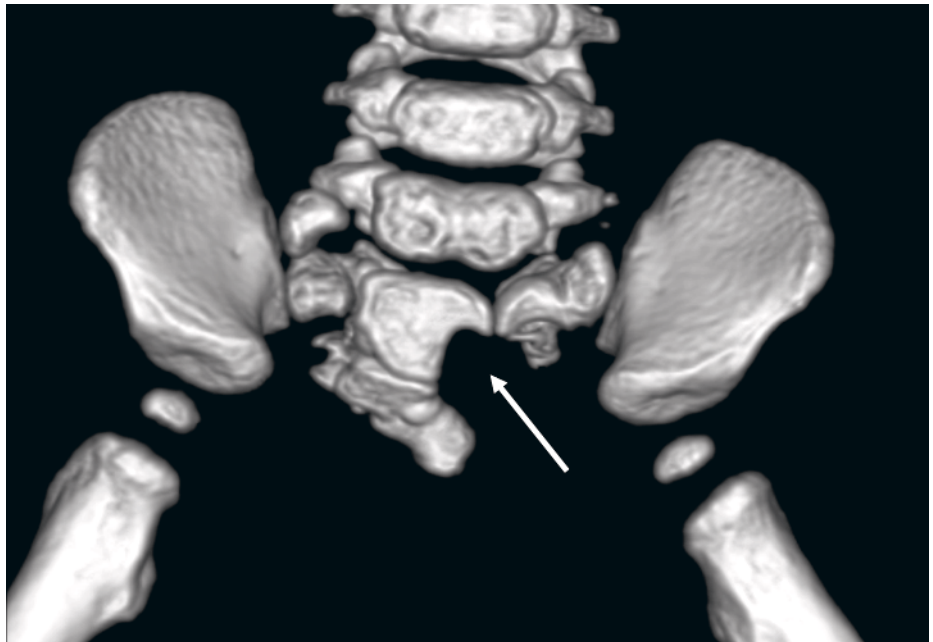
Materialet er basert på journalene til pasienter med Currarinos syndrom innlagt i Rikshospitalets barnekirurgiske seksjon og nevrokirurgiske avdeling i perioden 1961–2012. Pasienter behandlet før 1986 ble identifisert ved senere kontakt med sykehuset og inkludert i materialet når de retrospektivt fylte kriteriene for diagnosen Currarinos syndrom. Det er ikke gjort nye undersøkelser hos disse pasientene utover mutasjonsanalyser. Pasientdata er oppbevart i et internt kvalitetsregister ved barnekirurgisk seksjon i samråd med personvernombudet ved Oslo universitetssykehus.

Pasienter har vært diagnostisert med Currarinos syndrom hvis de hadde symptomer og enten en komplett Currarino-triade eller en patognomonisk korsbeinsdefekt eller typisk analstenose og en hvilken som helst korsbeinsanomali eller var bærer av mutasjon i *MNX1*-genet og medlem av en familie med syndromet. Personer som ikke har symptomer, men som kommer fra en familie med Currarinos syndrom og har mutasjon i *MNX1*-genet eller påvist patognomonisk korsbeinsdefekt er registrert som symptomfrie mutasjonsbærere (e-ramme 1).

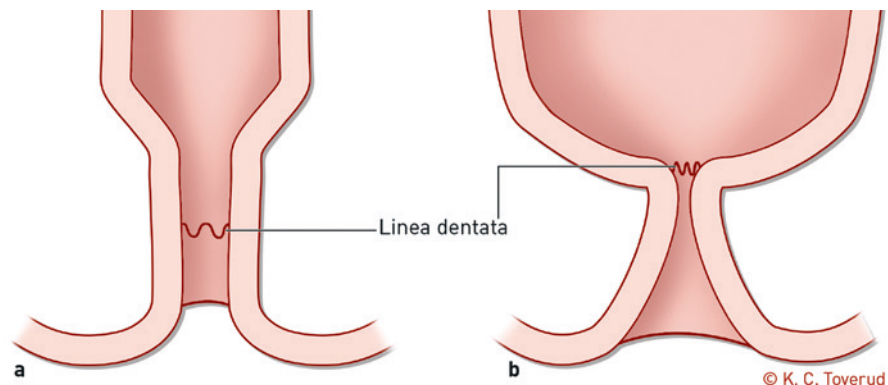
Av bildediagnostikk var det gjort røntgenundersøkelse av korsbeinet hos samtlige pasienter og, med ett unntak, av alle slektninger med påvist mutasjon. De fleste pasientene, men ingen symptomfrie mutasjonsbærere, har deretter fått utført CT- og/eller MR-undersøkelse av bekkenregionen, lumbosakralcolumna og ryggmargen samt ultralydundersøkelse av urinveiene. Øvrige undersøkelser har variert etter individuelle behov. Fire pasienter med analstenose er også undersøkt med tarmbiopsi for å utelukke Hirschsprungs sykdom.

Mutasjonsanalyse

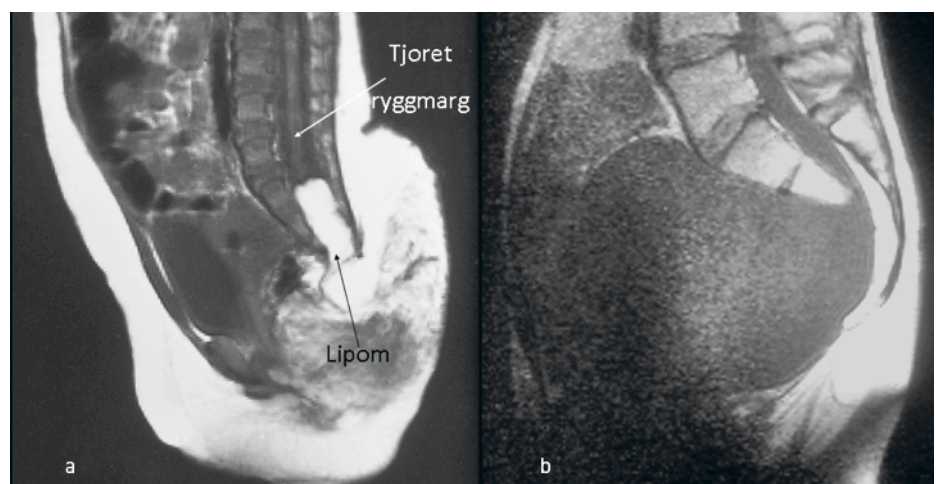
Helt siden 1986 har pasienter og deres første-gradslektninger i forbindelse med genetisk veiledning fått tilbud om å få lagret sitt DNA for fremtidig genetisk analyse. Da egen gen-diagnostikk ble tilgjengelig i 2009, ble de aktuelle personene kontaktet med tilbud om analyse og ny genetisk veiledning. Mutasjonsanalysene i de fire familiene som inngår i vårt materiale er nylig publisert (11).



Figur 1 Tredimensjonal rekonstruksjon av CT-volumopptak viser korsbein med markert scimitardefekt, patognomonisk for Currarinos syndrom



Figur 2 a) Normal analkanal. b) Traktformet analkanal opp til stenose i nivå med linea dentata – karakteristisk funn ved Currarinos syndrom



Figur 3 a) MR midsagittalt snitt viser tjoret ryggmarg og intraspinalt lipom. b) MR midsagittalt snitt med et mer enn 1 000 ml stort anteriørt meningocele. Transrektal tapping av antatt cyste i det lille bekken førte til at pasienten fikk meningitt

Tabell 1 Genetiske og bildediagnostiske funn hos pasienter og slektninger med Currarinos syndrom, Rikshospitalet 1961–2012. Familiære tilfeller er identifisert ved påvisning av patognomonisk korsbeinsanomali på røntgenundersøkelse og/eller ved mutasjonsanalyse

	Pasienter med familiært Currarinos syndrom (n = 15)	Symptomfrie mutasjonsbærere i familien (n = 8)	Pasienter med sporadisk Currarinos syndrom (n = 14)	Totalt (n = 37)
Anomali av korsbeinet	15	3 ¹	14	32
Anal stenose	11	0	8	19
Presakral oppfylling	15	– ²	13	28
Tjoret ryggmarg	4	– ²	6	10
Påvist mutasjon i <i>MNX1</i> -genet	14 ³	7 ¹	1 ⁴	22

¹ 7 av 8 ble undersøkt³ 14 av 15 ble undersøkt² Ingen undersøkt⁴ 7 av 14 ble undersøkt

Resultater

I perioden 1961–2012 har vi behandlet 29 pasienter med Currarinos syndrom. Videre har vi identifisert åtte symptomfrie mutasjonsbærere ved hjelp av røntgenundersøkelse og mutasjonsanalyse. Det ble påvist mutasjon i *MNX1*-genet hos 15 pasienter og hos sju symptomfrie mutasjonsbærere (tab 1). I gruppen med sporadisk syndrom var 12 av 14 pasienter jenter, mens det var lik fordeling mellom kjønnene i gruppen av familiært Currarinos syndrom. Det var ingen åpenbare forskjeller i symptombildet mellom gutter og jenter (data ikke vist). Samtlige pasienter og tre symptomfrie mutasjonsbærere (sju undersøkt) hadde anomali av korsbeinet. Med ett unntak hadde alle pasientene presakrale oppfyllinger, 19 hadde analstenose og ti tjoret ryggmarg (tab 1).

Tabell 2 viser tiltak hos de 29 behandlede pasientene. Langt de fleste hadde hatt symptomer siden fødselen, og to tredeler fikk diagnosen i løpet av første leveår. Det var ikke åpenbare forskjeller mellom familiære og sporadiske former når det gjelder klinisk presentasjon og behandlingsforløp. Til sammen hadde 26 av 29 pasienter forstoppelse,

inkludert neonatal ileus. Symptomgivende urogenitale anomalier ble påvist hos 12.

Da materialet ble gjort opp i 2012, var ingen av pasientene døde som følge av tilstanden. Morbiditeten har imidlertid vært betydelig. Eksempelvis hadde de fire pasientene med mest alvorlig fenotype gjennomgått mellom 13 og 18 kirurgiske inngrep relatert til Currarinos syndrom.

Samtlige 19 pasienter med analstenose og sju uten analstenose hadde behandlingstrenge forstoppelse. Det ble tatt biopsi hos fire pasienter, uten at det ble påvist noe patologisk i det enteriske nervesystemet. Det var behov for kolostomi hos 15 pasienter, hvorav fem fortsatt hadde kolostomi og to appendikostomi for antegrad tarmskylling da materialet ble gjort opp. Langt de fleste pasientene brukte dessuten ulike former for laksantia og klyster.

14 av pasientene med analstenose ble forsøkt dilatasjonsbehandlet med Hegar-staver med økende diameter. Dette førte til målet hos bare to. Reseksjon eller plastisk operasjon for analstenose er gjort hos åtte pasienter, fem av disse har imidlertid fremdeles kolostomi eller appendikostomi.

16 pasienter har fått fjernet sin presakrale oppfylling. Teratomer var hyppigste årsak, alene eller i kombinasjon med meningocele eller enterisk cyste. 12 pasienter med røntgendiagnostiserte oppfyllinger er ikke operert. Ingen har utviklet malign sykdom.

Ti av 14 laminektomerte pasienter har fått løst tjoret ryggmarg, alene eller i kombinasjon med fjerning av meningocele eller intraspinal lipomer. Bortsett fra urininkontinens, som affiserte fire, har ingen pasienter nevrologisk sekvele av nevneverdig grad forårsaket av Currarinos syndrom.

12 pasienter hadde urogenitale anomalier, sju av disse er operert. Vanligste indikasjon for operasjon har vært vesikoureteral refluks (fem pasienter), men også tilstander som ureterocele, dobbeltvagina og rektovaginale fistler har krevd operativ behandling.

Genetikk

Mutasjoner i *MNX1*-genet ble påvist hos samtlige 14 analyserte pasienter tilhørende fire familier (familie A-D) samt hos sju av 17 undersøkte symptomfrie slektninger. De identifiserte mutasjonstypene er gjengitt i e-tabell 3.

Sju av de 14 pasientene med sporadisk Currarinos syndrom ble gentestet. Én pasient hadde delesjon av hele 7q36-regionen, som omfatter et stort antall gener, inklusive *MNX1*. Hos de øvrige seks ble det ikke funnet noen mutasjon i *MNX1*-genet.

Den fenotypiske variasjonen var uttalt. Eksempelvis er tre av de seks medlemmene med delesjon i familie B helt symptomfrie, mens en er blant de mest affiserte i hele materialet.

Diskusjon

I vårt materiale har operasjonstrenge forstoppelse vært det dominerende kliniske symptom på Currarinos syndrom. Halvparten av pasientene har også trengt nevrokirurgiske inngrep og en firedel urogenitale. Vi

Tabell 2 Behandling av 29 pasienter med Currarinos syndrom ved Rikshospitalet i perioden 1961–2012

Behandling	Antall pasienter
Kolostomi	15 ¹
Dilatasjonsbehandling av analstenose	14
Tarmreseksjon/plastisk operasjon for analstenose	8
Operasjon for presakral tumor/meningocele/enterisk cyste	16
Laminektomi	14 ²
Operasjon for urogenitale anomalier	7

¹ Hhv. 5 og 2 pasienter hadde fortsatt kolostomi og appendikostomi ved siste kontakt² Hvorav 10 for tjoret ryggmarg og 4 for meningocele/intraspinalt lipom

har ikke hatt dødsfall som følge av tilstanden, men morbiditeten har vært stor og medført behov for et betydelig antall kirurgiske inngrep – flere av pasientene er operert mer enn ti ganger.

Nesten samtlige pasienter hadde forstoppelse, og den har vært vanskelig å behandle. Vel halvparten fikk kolostomi som spedbarn eller i tidlig barnealder. Mens analstenose er et udiskutabelt fysisk hinder, var den presakrale oppfyllingen hos langt de fleste så liten at den vanskelig kan tenkes å representere et fysisk hinder. Den hyppige ryggmargsaffectasjonen gjør det naturlig å tenke at noen pasienter også kan ha en nevrologisk tarm-affectasjon. En slik fortolkning styrkes av at sju pasienter var forstoppet selv om de ikke hadde analstenose. At analstenose ikke er hele forklaringen, understøttes også av skuffende resultater etter dilatasjonsbehandling og tarmreseksjon/-plastikk, med behov for permanent stomi hos sju av pasientene.

Det finnes lite litteratur om affectasjon av det enteriske nervesystemet ved Currarinos syndrom. Før vi ble kjent med diagnosen, ble det tatt tarmbiopsi fra fire av våre pasienter for å utelukke Hirschsprungs sykdom. Ikke hos noen var det histologiske holdepunkter for denne diagnosen. Også i enkelte kasuistikker er rectum beskrevet å ha normal innervasjon ved Currarinos syndrom (13–15). Kombinasjonen av Currarinos syndrom og Hirschsprungs sykdom er imidlertid beskrevet i et titall tilfeller (16). Vi har derfor skjerpet våre rutiner, og rectumbiopsi inngår nå i utredningen av alle pasienter med Currarinos syndrom med forstoppelse og er særlig viktig hos dem som ikke har analstenose.

Presakrale svulster og malignitetsrisiko

Ingen av våre pasienter har hatt malign utvikling i sin presakrale svulst. Frem til 1999 var det kun rapportert ett dødsfall av malign sykdom hos barn med Currarinos syndrom (17). Vår vurdering var da at det ikke hastet å få operert den presakrale oppfyllingen.

Det er nå rapportert at minst fire jenter, 1–3 år gamle (17–20), og seks voksne (21–26) med Currarinos syndrom har utviklet presakral malignitet – og minst sju er døde. Med dagens erkjennelse av malignitetsrisikoen har vi endret standpunkt og anbefaler nå operasjon i løpet av første leveår.

Nevrokirurgi

Halvparten av våre pasienter har gjennomgått nevrokirurgiske inngrep. At så mange har nevrologisk affectasjon, har vært medvirkende til at begrepet «Currarinos syndrom» har vært foretrukket fremfor «Currarinos triade» (2).

Tidlig i perioden var vi mer tilbakeholdne med å operere tjoret ryggmarg. Muligheten for utilsikket operativ nerveskade gjorde at man fryktet at tapet av funksjon kunne bli

større enn nytten ved å oppheve strekket på ryggmargen. Pasientene ble kontrollert og først operert når det kom begynnende nevrologiske utfall. Gode erfaringer med bedret diagnostikk, bedre mikrokirurgisk teknikk og peroperativ nevrofysiologisk monitoring har medvirket til at vi nå anbefaler operasjon tidligere.

Anteriore meningoceler gjennom defekten i korsbeinet utgjør en spesiell problemstilling. På grunn av kommunikasjonen med cerebrospinalvæskesystemet vil slike celer kunne opptre som voksende, ekspansive prosesser i bekken og bukhule. Punksjon av celet kan føre til meningitt (fig 3b). Meningittene ved Currarinos syndrom atskiller seg noe fra meningitter generelt ved at de ofte er forårsaket av tarmbakterier og at de kan være polymikrobielle (27). Meningoceler komplisert med meningitt utgjør sammen med malignitet de to viktigste årsakene til mortalitet ved syndromet (21, 28, 29).

Genetikk

Pasientene bør henvises til genetisk veiledning med tilbud om utredning av nære slektninger (2, 3, 12, 30, 31). Før genetisk diagnostikk var tilgjengelig ble det tilrådet å begynne utredningen av foreldre, søsken og barn med røntgenbilde av korsbeinet (2, 3, 12). I dag er det naturlig å begynne utredningen av første-gradsslektninger med mutasjonsanalyse.

Kunnskap om hvorvidt et barn har arvet familiens mutasjon eller ikke, har viktige behandlingsmessige konsekvenser. Barn med mutasjon bør utredes med bildediagnostikk og eventuelt opereres. Barn uten mutasjon kan «friskmeldes» og trenger ingen videre oppfølging.

Et karakteristisk trekk ved den mutasjonsbærende populasjonen er det relativt høye antallet individer som ikke har symptomer. I de fire familiene som inngikk i vårt materiale, var 33 % av dem med påvist mutasjon symptomfrie (e-tab 3). Tilsvarende hos Lynch og medarbeidere var også 33 % (2). Vi har ikke kjennskap til hvor mange slektninger som takket nei til mutasjonsanalysen. Dersom det er udiagnostiserte mutasjonsbærere i familiene, vil andelen symptomfrie individer være enda høyere.

Bare hos én av de sju sporadiske tilfellene som ble undersøkt, ble det påvist avvik i *MNXI*-genet. Denne pasienten hadde en terminal delesjon av kromosom 7q, som blant annet inneholder *MNXI*-genet og som er kjent fra litteraturen (32, 33). Lavere forekomst av mutasjoner ved sporadisk Currarinos syndrom er i samsvar med tidligere observasjoner, som har vist at mutasjoner finnes i de fleste familiære tilfellene, men kun i 30 % av de sporadiske (10). Én mulig forklaring på dette kan være at noen av de sporadiske tilfellene skyldes en somatisk

mutasjon. Vi kan også tenke oss at det i de sporadiske tilfellene kan være mutasjoner i ukjente sekvenser som er med på å regulere uttrykket av *MNXI*-genet.

Et stort flertall av artikler om Currarinos syndrom er kasuistikker. Sett i lys av tilstandens varierte kliniske presentasjon og at syndromet som entitet er relativt ungt, er det ikke overraskende at det er sprikende funn og anbefalinger i litteraturen. Våre erfaringer og synspunkter samsvarer imidlertid godt med to større tidligere arbeider: Lynch og medarbeideres samlede materiale på 205 pasienter (2) og Crétolle og medarbeideres omtale av 50 pasienter behandlet ved én institusjon i Paris (4).

Med støtte i litteraturen vil vi nå anbefale at symptomfrie mutasjonsbærere undersøkes med MR (3, 14, 25, 34) og at presakrale svulster (unntatt mindre meningoceler) fjernes (3, 25, 34).

Pasienten som er gjengitt i figur 3b og pasienten med delesjon av 7q36 har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Tom Monclair (f. 1942)

er dr.med. og spesialist i barnekirurgi og generell kirurgi. Han er pensjonert overlege og seniorforsker. Han har bidratt med idé og data-innsamling og har deltatt i utforming/design, analyse og tolking av data, litteratursøk, utarbeiding av manuskriptet og godkjenning av innsendt primær og revidert manuskriptversjon. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Trygve Lundar (f. 1945)

er dr.med. og spesialist i nevrokirurgi, overlege og professor. Han har deltatt i utforming/design, analyse og tolking av data, litteratursøk, utarbeiding av manuskriptet og godkjenning av innsendt primær og revidert manuskriptversjon. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Bjarne Smevik (f. 1944)

er spesialist i radiologi og leder for Barneradiologisk enhet. Han har deltatt i utforming/design, analyse og tolking av data, litteratursøk, utarbeiding av manuskriptet og godkjenning av innsendt primær og revidert manuskriptversjon. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Ingunn Holm (f. 1981)

er autorisert bioingeniør, har en mastergrad i biomedisin og er avdelingsingeniør. Hun har deltatt i utforming/design, analyse og tolking av data, litteratursøk, utarbeiding av manuskriptet og godkjenning av innsendt primær og revidert manuskriptversjon. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

>>>

Karen Helene Ørstavik (f. 1937)

er dr.med. og spesialist i medisinsk genetik. Hun er pensjonert overlege og professor emerita. Hun har deltatt i utforming/design, analyse og tolking av data, litteratursøk, utarbeiding av manuskriptet og godkjenning av innsendt primær og revidert manuskriptversjon. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. OMIM. [Online Mendelian inheritance in Man] #176450, 2012. Currarino syndrome. www.omim.org (10.12.2012).
2. Lynch SA, Wang Y, Strachan T et al. Autosomal dominant sacral agenesis: Currarino syndrome. *J Med Genet* 2000; 37: 561–6.
3. Scherer S, Martucciello G, Belloni E et al. *HLXB9 (MNX1)* and sacral agenesis and the Currarino syndrome. I: Epstein CJ, Erickson RP, Wyndshaw-Boris A, red. *Inborn errors of development. The molecular basis of clinical disorders of morphogenesis.* Oxford: Oxford University Press, 2008: 740–6.
4. Crétolle C, Pelet A, Sanlaville D et al. Spectrum of *HLXB9* gene mutations in Currarino syndrome and genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* 2008; 29: 903–10.
5. Orpha #1552, Currarino syndrome. www.orpha.net (10.12.2012).
6. Bryant T. Case of deficiency of the anterior part of the sacrum, with a thecal sac in the pelvis, similar to the tumour of spina bifida. *Lancet* 1837; 1: 358–60.
7. Currarino G, Coln D, Votteler T. Triad of anorectal, sacral, and presacral anomalies. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 137: 395–8.
8. Ross AJ, Ruiz-Perez V, Wang Y et al. A homeobox gene, *HLXB9*, is the major locus for dominantly inherited sacral agenesis. *Nat Genet* 1998; 20: 358–61.
9. Lynch SA, Bond PM, Copp AJ et al. A gene for autosomal dominant sacral agenesis maps to the holoprosencephaly region at 7q36. *Nat Genet* 1995; 11: 93–5.
10. Markljung E, Adamovic T, Cao J et al. Novel mutations in the *MNX1* gene in two families with Currarino syndrome and variable phenotype. *Gene* 2012; 507: 50–3.
11. Holm I, Monclair T, Lundar T et al. A 5.8 kb deletion removing the entire *MNX1* gene in a Norwegian family with Currarino syndrome. *Gene* 2013; 518: 457–60.
12. Köchling J, Karbasiyan M, Reis A. Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Currarino syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 599–605.
13. Yoshida A, Maoate K, Blakelock R et al. Long-term functional outcomes in children with Currarino syndrome. *Pediatr Surg Int* 2010; 26: 677–81.
14. Pfluger T, Czekalla R, Koletzko S et al. MRI and radiographic findings in Currarino's triad. *Pediatr Radiol* 1996; 26: 524–7.
15. Zia-ul-Miraj M, Brereton RJ. Currarino's triad: an unusual cause of constipation in children. *Pediatr Surg Int* 1998; 13: 437–9.
16. Ohno K, Nakamura T, Azuma T et al. Familial Currarino syndrome associated with Hirschsprung disease: two cases of a mother and daughter. *J Pediatr Surg* 2013; 48: 233–8.
17. Tander B, Baskin D, Bulut M. A case of incomplete Currarino triad with malignant transformation. *Pediatr Surg Int* 1999; 15: 409–10.
18. Bartels SAL, van Koperen PJ, van der Steeg AF et al. Presacral masses in children: presentation, aetiology and risk of malignancy. *Colorectal Dis* 2011; 13: 930–4.
19. O'Riordain DS, O'Connell PR, Kirwan WO. Hereditary sacral agenesis with presacral mass and anorectal stenosis: the Currarino triad. *Br J Surg* 1991; 78: 536–8.
20. Sen G, Sebire NJ, Olsen O et al. Familial Currarino syndrome presenting with peripheral primitive neuroectodermal tumour arising with a sacral teratoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 172–5.
21. Ashcraft KW, Holder TM. Hereditary presacral teratoma. *J Pediatr Surg* 1974; 9: 691–7.
22. Ciotti P, Mandich P, Bellone E et al. Currarino syndrome with pelvic neuroendocrine tumor diagnosed by post-mortem genetic analysis of tissue specimens. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 2750–3.
23. Fiandaca MS, Ross WK, Pearl GS et al. Carcinoid tumor in a presacral teratoma associated with an anterior sacral meningocele: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1988; 22: 581–8.
24. Pendlimari R, Leonard D, Dozois EJ. Rare malignant neuroendocrine transformation of a presacral teratoma in patient with Currarino syndrome. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 1383–4.
25. Urioste M, Garcia-Andrade MC, Valle L et al. Malignant degeneration of presacral teratoma in the Currarino anomaly. *Am J Med Genet A* 2004; 128A: 299–304.
26. Yates VD, Wilroy RS, Whittington GL et al. Anterior sacral defects: an autosomal dominantly inherited condition. *J Pediatr* 1983; 102: 239–42.
27. Raczynski RA, Fisher RG, Sass LA. Unusual cases of meningitis as a clue to the diagnosis of Currarino Syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 90.
28. Amacher AL, Drake CG, McLachlin AD. Anterior sacral meningocele. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 126: 986–94.
29. Haga Y, Cho H, Shinoda S et al. Recurrent meningitis associated with complete Currarino triad in an adult—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003; 43: 505–8.
30. Riebel T, Mäurer J, Teichgräber UKM et al. The spectrum of imaging in Currarino triad. *Eur Radiol* 1999; 9: 1348–53.
31. Samuel M, Hosie G, Holmes K. Currarino triad—diagnostic dilemma and a combined surgical approach. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1790–4.
32. Pavone P, Ruggieri M, Lombardo I et al. Microcephaly, sensorineural deafness and Currarino triad with duplication-deletion of distal 7q. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 475–81.
33. Rodríguez L, Cuadrado Pérez I, Herrera Montes J et al. Terminal deletion of the chromosome 7(q36-qter) in an infant with sacral agenesis and anterior myelomeningocele. *Am J Med Genet* 2002; 110: 73–7.
34. Zu S, Winberg J, Arnberg F et al. Mutation analysis of the motor neuron and pancreas homeobox 1 (*MNX1*, former *HLXB9*) gene in Swedish patients with Currarino syndrome. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 1390–5.

Mottatt 13.3. 2013, første revisjon innsendt 25.6. 2013, godkjent 30.9. 2013. Redaktør: Kristin Viste.