

Malformaciones digestivas y su asociación a patología sindrómica y defectos genéticos

E. Enríquez Zarabozo, E. Blesa Sánchez, R. Ayuso Velasco, E. Galán Gómez

Hospital Materno Infantil Infanta Cristina. SES. UEX. Grupo de Investigación en Pediatría (PAIDOS) (CTS 019). Badajoz.

RESUMEN

Introducción. La incidencia de patología sindrómica y defectos genéticos en pacientes con malformaciones digestivas es muy superior a la de la población general. Revisamos nuestra experiencia en neonatos con malformaciones o patología digestiva congénita para conocer la incidencia en ellos de defectos genéticos y presentación sindrómica, a efectos de realizar su valoración y tratamiento más completos.

Material y métodos. Se reclutan 161 pacientes atendidos por presentar este tipo de patología. Se valora: tipo de malformación (aislada o sindrómica), asociación a complejos polimalformativos reconocidos, realización de estudio genético y sus resultados.

Resultados. El diagnóstico principal, de mayor a menor incidencia, es malrotación intestinal (17,18%), enfermedad de Hirschsprung (13,64%), divertículo de Meckel (13,14%), atresia de esófago (12,13%), malformación anorrectal (11,12%), hernia diafragmática (6,57%), atresia duodenal (5,56%), atresia de intestino delgado (4,55%), onfalocele (4,04), otros (12,07%). En el 45,3%, la malformación no es aislada. Se presentan como síndrome el 27,4%, defecto de desarrollo 4,1% y asociación 2,7%. Se realiza estudio genético al 30,43%, detectándose alteraciones en el 36,7% de los estudios. El síndrome de Down (n=8) es el más frecuente.

Discusión y conclusiones. Nuestra experiencia con este tipo de pacientes es similar a la aportada en la bibliografía. Consideramos importante detectar las posibles anomalías asociadas, especialmente cardiopatías, anomalías craneofaciales y otras malformaciones digestivas, ya que condicionan el manejo del paciente. Las patologías que con mayor frecuencia asocian otros defectos exigen un mayor esfuerzo para su detección. El conocimiento lo más exacto posible de estos pacientes es imprescindible para su correcto tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Malformación digestiva; Anomalías asociadas; Patrón de agrupación; Defecto genético.

DIGESTIVE MALFORMATIONS AND THEIR ASSOCIATIONS TO SYNDROME CONDITION AND GENETIC DEFECTS

ABSTRACT

Introduction. The incidence of disease syndromes and genetic defects in patients with malformations is much higher than in the general population. We reviewed our experience in infants with gastrointestinal malformations to know the incidence of genetic defects and syndromic presentation, for purposes of carrying out the most complete assessment and treatment.

Material and methods. We recruited 161 patients with one or more malformations or congenital gastrointestinal pathology. We evaluated: type of malformation (isolated or syndromic), association with polimalformative complex, genetic testing and its results.

Results. The main diagnosis, from highest to lowest incidence, is intestinal malrotation (17.18%), Hirschsprung's disease (13.64%), Meckel's diverticulum (13.14%), oesophageal atresia (12.13%), anorectal malformation (11.12%), diaphragmatic hernia (6.57%), duodenal atresia (5.56%), small bowel atresia (4.55%), omphalocele (4.04), and other (12.07%). In 45.3% the malformation is not isolated. 27.4% appear as syndrome, 4.1% as development defect and 2.7% as association. Genetic study was performed in 30.43%, detecting defects in 36.7% of the studies. Down syndrome (n = 8) is the most frequent.

Discussion and conclusions. Our experience with these patients is similar to that provided in the literature. We consider that it is important to identify any associated anomalies, especially heart disease, craniofacial anomalies and other gastrointestinal malformations, because they condition the patient's management. Pathologies that are often associated with other defects require more effort for their detection. The knowledge of these patients is essential for correct treatment.

KEY WORDS: Gastrointestinal malformation; Associated anomalies; Pattern clustering; Genetic defect.

Correspondencia: Eva M^a Enríquez Zarabozo. Hospital Materno Infantil Infanta Cristina. C/ Damián Téllez Lafuente s/n. CP 06010. Badajoz.
E-mail: evusqui@hotmail.com

Trabajo presentado al XLVIII Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica.

Recibido: Mayo 2009

Aceptado: Marzo 2010

INTRODUCCIÓN

Entre el 3 y el 4% de los recién nacidos vivos (RNV) presentan algún tipo de malformación congénita. Esta frecuencia es mayor aún si se trata de defectos menores. La tercera parte de la mortalidad infantil en un país desarrollado se debe a malformaciones congénitas. Además, si valoramos la morbilidad y las secuelas físicas, neurológicas y psicológicas que

Tabla I Malformaciones/enfermedades congénitas digestivas detectadas, número de pacientes afectados y proporción sobre el total de diagnósticos, clasificados de mayor a menor frecuencia de aparición.

Diagnóstico	Nº de pacientes	% sobre el total
Malrotación intestinal (MI)	34	17,18
Enfermedad de Hirschsprung (EH)	27	13,64
Divertículo de Meckel	26	13,14
Atresia de esófago (AE)	24	12,13
Malformación anorrectal (MAR)	22	11,12
Hernia diafragmática (HD)	13	6,57
Atresia duodenal (AD)	11	5,56
Atresia intestino delgado (AID)	9	4,55
Onfalocoele (ONF)	8	4,04
Acalasia esofágica (ACA)	4	2,02
Quiste de colédoco (QC)	3	1,51
Poliposis adenomatosa familiar (PAF)	3	1,51
Gastrosquisis	2	1,01
Pseudoquiste meconial	2	1,01
Hipoplasia vías biliares (HVB)	2	1,01
Atresia pilórica	1	0,50
Divertículo duodenal	1	0,50
Eventración diafragmática (EV)	1	0,50
Fístula onfalomesentérica	1	0,50
Duplicación intestinal	1	0,50
Hipoganglioniismo	1	0,50
Displasia neuronal intestinal	1	0,50
Atresia de sigma	1	0,50
TOTAL	198	100

originan estas anomalías, la trascendencia de este grupo de afecciones es extraordinariamente importante^(1,2).

La incidencia de otras anomalías asociadas en pacientes con malformaciones congénitas es muy superior a la presentada por la población general. Lo mismo sucede con los defectos genéticos^(1,2).

Nos proponemos revisar nuestra experiencia en neonatos con malformaciones o patología digestiva congénita con la finalidad de conocer la incidencia en ellos de formas de presentación sindrómica y defectos genéticos. Con ello queremos intentar aclarar cuáles son las principales anomalías asociadas que se deben descartar y las patologías más problemáticas, a efectos de realizar su valoración y tratamiento más completos y eficaces.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio observacional, retrospectivo, de tipo transversal, en el que se valoran todos los pacientes atendidos en nuestro centro durante los años 1996-2008 por presen-

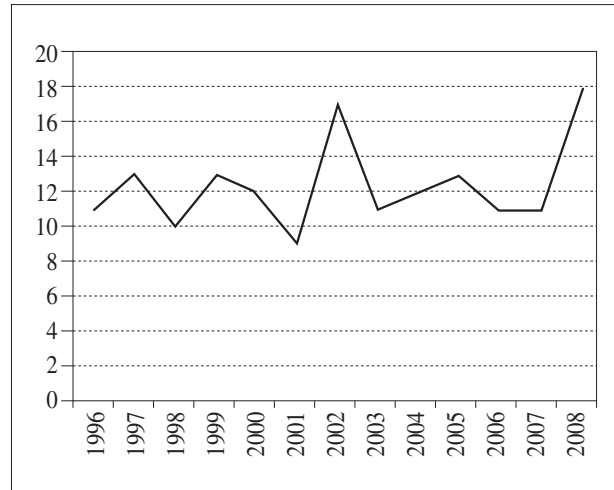


Figura 1. Número de pacientes por año a lo largo del estudio.

tar una o más malformaciones o patología digestiva de presentación congénita.

En total, se reclutan 161 pacientes, en los que se valoran las siguientes variables: tipo o tipos de malformaciones o patología digestiva, año en el que trató al paciente, presentación del defecto aislada o sindrómica, clasificación de los defectos (según sean malformaciones mayores, menores, disrupciones o displasias), patrón de agrupación (en los casos en los que formen parte de complejos polimalformativos reconocidos, según se consideren síndrome, secuencia, defecto de desarrollo o asociación), realización o no de estudio genético, resultados del mismo.

Hemos realizado el análisis de los resultados con el programa estadístico SPSS para Windows (Versión 11.5). En todas las variables (cualitativas) se ha estudiado su distribución en la muestra (valor absoluto o frecuencia absoluta y proporción sobre el total o frecuencia relativa). Para la comparación de las distintas variables hemos usado el test de la Chi Cuadrado y el análisis multivariante de regresión logística binaria.

RESULTADOS

Las malformaciones o patología digestiva de presentación congénita registradas, teniendo en cuenta que cada paciente puede tener una o más, son las que se muestran en la Tabla I.

La variabilidad de la incidencia a lo largo del estudio ha sido escasa, tal y como se muestra en la Figura 1.

De los 161 pacientes estudiados, en 73 (45,3%) la forma de presentación no es aislada, sino que la malformación digestiva se asocia a otro u otros tipos de defectos, como se resume en la Figura 2. Se ha detectado una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con las formas de presentación no aislada en los siguientes grupos diagnósticos: malro-

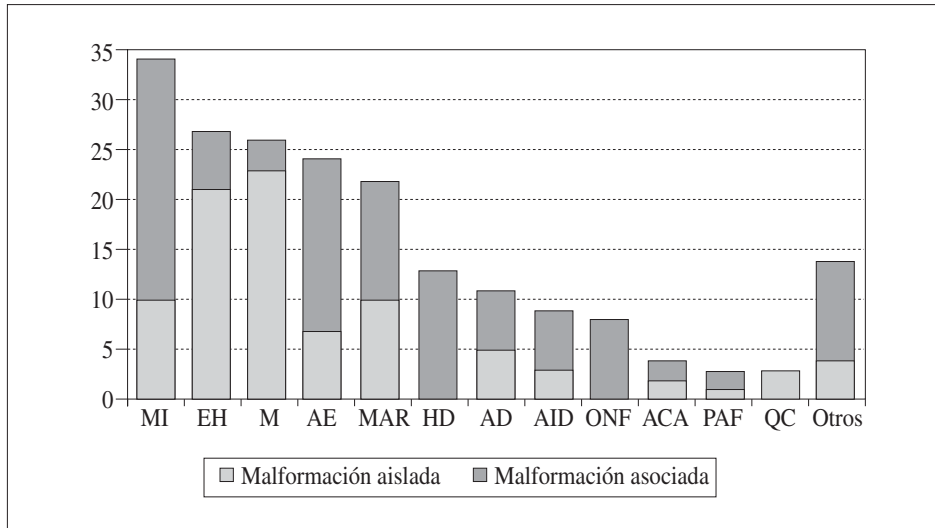


Figura 2. Número de pacientes con presentación aislada/presentación asociada a otras anomalías y proporción de esta última sobre el total.

Tabla II Número de pacientes y tipo de anomalías asociadas por grupos diagnósticos.

Diagnóstico	D	RD	C	OM	GU	N	CU
Malrotación intestinal	18	2	2	-	1	-	-
Enfermedad de Hirschsprung	-	5	2	1	-	3	-
Divertículo de Meckel	3	-	-	-	-	-	-
Atresia de esófago	6	9	10	9	3	1	2
Malformación anorrectal	5	3	3	5	7	2	1
Hernia diafragmática	13	2	1	-	1	-	-
Atresia duodenal	3	2	4	1	1	1	1
Atresia intestino delgado	6	-	-	1	-	-	-
Onfalocele	8	-	1	-	-	-	-
Acalasia esofágica	1	-	-	-	1	1	-
Poliposis adenomatosa familiar	-	-	-	-	1	-	1
Quiste de colédoco	-	-	-	-	-	-	-
Gastrosquisis	2	-	-	-	-	-	-
Pseudoquiste meconial	2	-	-	1	-	-	-
Hipoplasia vías biliares	-	2	2	-	-	-	-
Divertículo duodenal	-	-	-	-	-	-	-
Atresia de píloro	-	1	1	-	-	-	1
Eventración diafragmática	1	1	-	1	-	-	-
Fístula onfalomesentérica	-	-	-	-	-	-	-
Duplicación intestinal	-	-	-	-	-	-	-
Hipoganglioniismo	1	-	-	1	-	-	-
Displasia neuronal intestinal	1	-	-	-	-	-	-
Atresia de sigma	-	-	-	-	1	-	-

D: Digestivas, RD: Rasgos dismórficos faciales, C: Cardiológicas, OM: Osteomusculares, GU: Genitourinarias, N: Neurológicas, CU: Cutáneas.

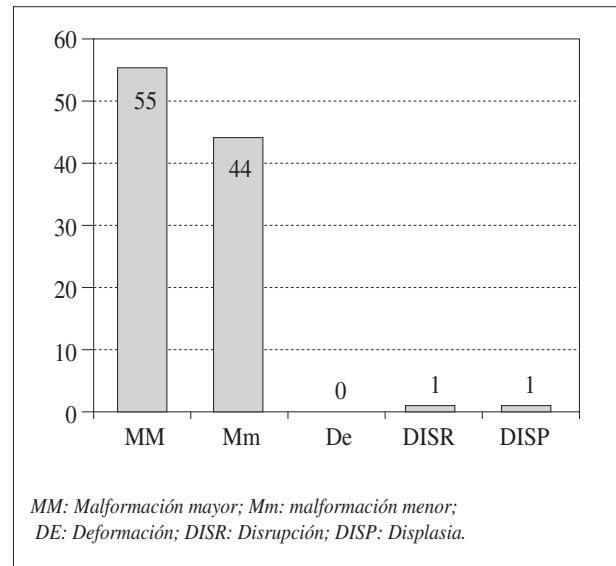


Figura 3. Clasificación de las anomalías asociadas y número de pacientes afectados.

tación intestinal, enfermedad de Hirschsprung, atresia de esófago, hernia diafragmática congénita y onfalocele. Las anomalías detectadas, que con mayor frecuencia se asocian a la patología digestiva primaria en estos pacientes, son las cardiológicas, craneofaciales y otras anomalías digestivas, tal y como se muestra en la Tabla II.

Se han clasificado las distintas anomalías asociadas en malformaciones mayores o menores, deformaciones, disrupciones o displasias, según el mecanismo de aparición de las mismas, mostrándose los resultados en la Figura 3.

Entre los pacientes que presentan varias anomalías (73), el patrón de agrupación de las mismas puede ser reconocido o no, diferenciándose por lo tanto distintos grupos de pacientes: síndrome: 21 pacientes, secuencia: 0 pacientes, defecto de campo: 3 pacientes, asociación: 2 pacientes, patrón de agrupación no reconocido: 48 pacientes. En total, suman 74 pacientes porque uno de los pacientes que pertenece al patrón de agrupación síndrome fue diagnosticado de síndrome de Gardner por presentar antecedentes familiares antes de que presentase otras anomalías asociadas.

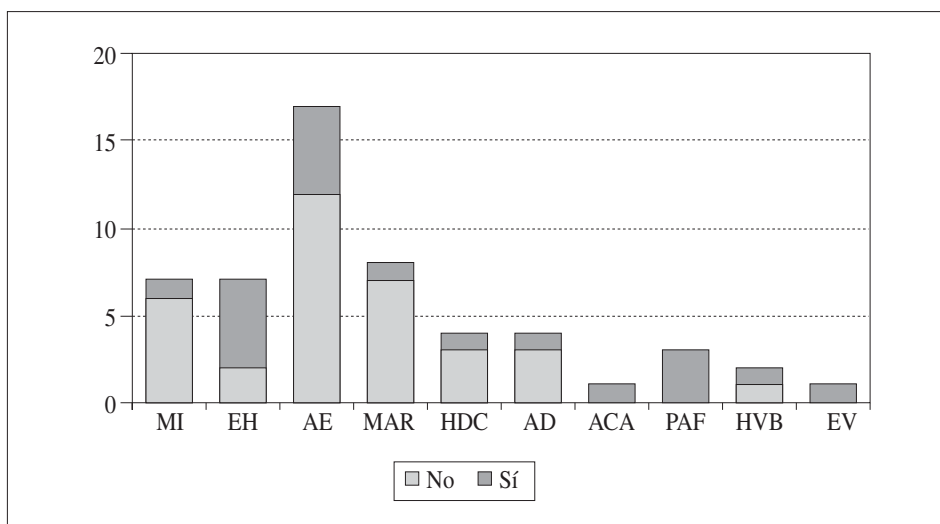


Figura 4. Número de pacientes con defecto genético entre aquellos a los que se les ha realizado el estudio.

Tabla III Diagnóstico sindrómico y defectos genéticos relacionados.

Diagnóstico sindrómico	Nº total de pacientes	Defecto genético	Pacientes por grupos diagnósticos
S. Down	8	Trisomía 21	AE: 2 AD: 1 EH: 5
S. Goldenhar	3	-	AE: 3
S. Gardner	3	Mutación gen APC	PAF: 3
Asociación VACTERL	2	-	AE y MAR: 2
S. Alagille	2	Mutación gen JAG: 1	HBV: 2
S. Klinefelter	1	47, XXY	AE: 1
S. Tricorriofalángico tipo 1	1	46, XX, del (8) (q24), 13pss, 22pss	EV: 1
S. Emanuel	1	Trisomía parcial cromosoma 22 con traslocación del 11(q23)	HDC y MI: 1
S. Townes-Brocks	1	-	MAR: 1
S. Klippel-Trenaunay-Weber	1	-	MAR: 1
-	1	46, XY, qh+.ish 22q11.2 (polimorfismo)	AE: 1
-	1	Material extra heterocromatina cromosoma Y (polimorfismo)	AE y MAR: 1
-	1	46, XY, inv (9) (p11q23).ish 22q11.2	ACA: 1

Se realiza estudio genético en 49 pacientes (30,43% del total), de los cuales 47 presentaban asociación de varias anomalías y 2 antecedentes de patología de posible herencia familiar. De estos 49 pacientes a los que se les ha realizado estudio, al 36,7% (18 pacientes) se les ha detectado algún tipo de alteración en el mismo, resultados que se muestran en la Figura 4. Es decir, que el 11,2% de todos los pacientes presenta alguna anomalía genética.

Después de analizar las anomalías asociadas y los defectos genéticos de todos los pacientes, en algunos casos se ha llegado a establecer un diagnóstico sindrómico; aunque otras anomalías genéticas no se han podido englobar en ningún grupo, como se muestra en la Tabla III.

DISCUSIÓN

Para la realización de este estudio no solo se han tenido en cuenta los pacientes con malformaciones digestivas, sino que se han reclutado también aquellos con patología digestiva de etiología o presentación congénita. Se ha realizado así por considerar que el manejo postnatal de estos últimos debe ser similar al de aquellos con malformaciones propiamente dichas. Así sucede con la enfermedad de Hirschsprung, el hipoganglionismo colónico, la displasia neuronal intestinal y la poliposis adenomatosa familiar colónica.

Los 161 pacientes se han clasificado en 23 grupos diagnósticos diferentes, teniendo siempre en cuenta que un mis-

mo paciente puede estar incluido en dos grupos diagnósticos distintos si presenta más de un defecto digestivo. Se ha llevado a cabo esta clasificación porque así se puede valorar el estudio desde dos perspectivas: la experiencia de nuestro Centro con patología digestiva en general y las características típicas de cada diagnóstico en concreto.

La incidencia de las malformaciones/patología detectada en nuestro estudio ha sido similar a la referida en la bibliografía⁽²⁻⁵⁾ con alguna excepción. Se ha detectado un número de pacientes con hernia diafragmática (1/6646 recién nacidos vivos), atresia duodenal (1/7850 RNV), atresia de intestino delgado (1/9600 RNV) y gastrosquisis (1/43200 RNV) menor de lo esperado, si bien podría atribuirse parte de este descenso al aumento del número de interrupciones voluntarias del embarazo por diagnóstico prenatal de patología congénita⁽⁶⁻⁹⁾.

Tanto la proporción como el tipo de anomalías que se han detectado en asociación al diagnóstico principal de cada paciente son similares a las referidas en la bibliografía^(6,7,9-17).

En nuestro estudio, la asociación con otro defecto digestivo, rasgos dismórficos faciales y anomalías cardiológicas es lo más frecuente, por lo que es imprescindible que el despistaje de este tipo de patología sea llevado a cabo, datos que coinciden con los referidos por otros autores⁽¹⁸⁻²⁶⁾.

La asociación estadísticamente significativa entre formas de presentación no aislada y atresia de esófago, hernia diafragmática congénita, onfalocele, malrotación intestinal y enfermedad de Hirschsprung frente al resto de los grupos debe ser tenida en cuenta, por lo que es en estos pacientes en los que el despistaje de otros defectos debe ser mucho más cuidadoso.

Debemos analizar un caso especial: la malrotación intestinal. A pesar de que en este grupo diagnóstico las anomalías asociadas son más frecuentes que las referidas en la bibliografía⁽²⁷⁻²⁹⁾, hay que tener en cuenta que en este grupo se han incluido también aquellos pacientes en los que la malrotación es secundaria a otro defecto, como hernia diafragmática congénita, onfalocele o gastrosquisis. La mayor parte de las formas de presentación no aislada recaen en estos grupos, mientras que en la malrotación intestinal en sí, las anomalías asociadas son escasas.

Las deformidades, disrupciones o displasias han sido escasas o inexistentes dentro del grupo de estudio, al igual que en la bibliografía consultada^(24,30).

Las malformaciones, tanto mayores como menores, han sido detectadas en un porcentaje relativamente importante de pacientes, siendo su presentación más frecuente que las deformidades, disrupciones o displasias, al igual que en otras series publicadas^(6,8,14,27,31-34).

La mayor proporción de malformaciones mayores con respecto a las menores podría explicarse porque debido a la naturaleza de estas últimas (cosméticas, sin repercusión médica), pueden no haber sido tenidas en cuenta por el pediatra o cirujano que haya valorado al niño o, incluso, haber pasado desapercibidas, como comentan otros autores^(1,4,35,36).

Los patrones de agrupación detectados son los esperados según la bibliografía consultada, siendo los síndromes los más

frecuentes por la alta incidencia de pacientes con síndrome de Down en este tipo de patología^(6,9,10,13,14,16,30,37-40). Los defectos de campo, más raros en la bibliografía^(1,4), aparecen también de manera menos frecuente en nuestro estudio. A pesar de los múltiples estudios realizados, aún existe un gran número de pacientes que no se pueden incluir en ningún patrón reconocido.

Dentro de estos últimos, destacamos la posible existencia de una secuencia en aquellos casos de malrotación intestinal secundaria a hernia diafragmática o defectos de la pared intestinal, en los que la malposición de las asas es debida al otro defecto primario^(1,4,35,36).

Las indicaciones del estudio genético en nuestros pacientes son similares a las referidas en la bibliografía^(1,35,36,41), por lo que, como era de esperar, la mayor parte de los estudios genéticos se han llevado a cabo en los pacientes con varias anomalías asociadas, mientras que en los casos de presentación aislada se ha reservado para aquellos con antecedentes familiares de patología similar, en los que se ha sospechado un componente genético de posible presentación familiar^(25,33).

El síndrome de Down es la cromosomopatía más frecuentemente detectada, tanto en nuestro estudio como en la bibliografía consultada^(6,7,39,42-44).

Tal y como describen otros autores, y también en nuestro caso, las mutaciones del gen APC son típicas de la poliposis adenomatosa familiar, favoreciendo la aparición de manifestaciones extracolónicas, conformando el síndrome de Gardner^(16,33,45).

Los demás defectos genéticos detectados (síndrome de Klinefelter, síndrome tricorriofalángico tipo 1, síndrome de Emanuel, polimorfismos), aunque menos frecuentes, también se citan en otras publicaciones^(13,18,20,39,43,46).

La enfermedad de Hirschsprung, la atresia de esófago y la poliposis colónica son los grupos diagnósticos en los que se ha detectado una mayor incidencia de defectos genéticos. Estos datos son similares a los de otras series^(10,14,18,25,42,45), por lo que la valoración del genetista en estos pacientes es fundamental.

Tras analizar los diagnósticos sindrómicos a los que se ha llegado tras el estudio completo de los pacientes, nos ha llamado la atención la relativa alta incidencia de síndrome de Goldenhar (dentro del espectro óculo-aurículo-vertebral) y atresia de esófago, comparado con la bibliografía consultada^(10,18,40,42).

Tanto el Síndrome de Alagille, en relación con la hipoplasia de vías biliares, como los síndromes de Townes Brocks y Klippel-Trenaunay-Weber, en relación con la malformación anorrectal, han sido descritos por otros autores^(15,34,39,46).

CONCLUSIONES

Nuestra experiencia con este tipo de pacientes es similar a la aportada en la mayoría de las publicaciones recientes.

Consideramos importante detectar las posibles anomalías asociadas, especialmente las cardiopatías, anomalías craneofaciales y otras malformaciones digestivas, ya que condicionan el manejo del paciente. Las malformaciones o patología digestiva que con mayor frecuencia asocian otros defectos (atresia de esófago, hernia diafragmática congénita, onfalocele y enfermedad de Hirschsprung) exigen un mayor esfuerzo para la detección de estos. El conocimiento lo más exacto posible de los pacientes que asocian malformaciones y/o defectos genéticos es imprescindible para su correcto tratamiento y la optimización de resultados.

BIBLIOGRAFÍA

- Delgado Rubio A, Galán Gómez E. Consejo Genético en la Práctica Médica. Monografías de la AEP, Nº 6.
- Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas. Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V, nº 5. 2006.
- Pérez Arostegui F. Comportamiento clínico/epidemiológico de malformaciones congénitas en recién nacidos del Heodya-León período 2006-2007. Tesis doctoral de la Universidad Autónoma de Nicaragua, Facultad de Ciencias Médicas UNAN-León.
- H. Zackai E, H. Robin N. Clinical Genetics. Libro?. Cap 2: 19-28.
- Skankaladis & Gray. Embriology for surgeons. Williams & Wilkins. 2ª edición.
- Kimble RM, Harding J, Kolbe A. Additional congenital anomalies in babies with gut atresia or stenosis: when to investigate, and which investigation. *Pediatr Surg Int*. 1997; 12: 565-570.
- Okti Poki H, Holland AJA, Pitkin J. Double bubble, double bubble. *Pediatr Surg Int*. 2005; 21: 428-431.
- Schärli A F. Congenital diaphragmatic hernia: studies on outcome and etiology. *Pediatr Surg Int*. 1998; 13: 541.
- J Ledbetter D. Gastroschisis and Omphalocele. *Surg Clin N Am*. 2006; 86: 249-260.
- Rodríguez Pinilla E, Martínez-Frías ML, Prieto Valiente L. Estudio epidemiológico de la atresia de esófago en España 1977-1988. Estudios Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo; 1991.
- Congenital pyloric atresia and associated anomalies. Ahmed H Al-Salem. *Pediatr Surg Int*. 2007; 23: 559-563.
- Sanjuán Rodríguez S, Santamaría Ossorio JI. Divertículo duodenal congénito extraluminal. *Cir Pediatr*. 2004; 17: 202-204.
- Witters I, Legius E, Moerman P, Deprest J, Van Schoubroeck D, Timmerman D, et al. Associated malformations and chromosomal anomalies in 42 cases of prenatally diagnosed diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet*. 2001; 103 (4): 278-82.
- Moore SW. The contribution of associated congenital anomalies in understanding Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int*. 2006; 22: 305-325.
- D Krantz I, A Piccoli D, B Spinner N. Alagille syndrome. *J Med Genet*. 1997; 34: 152-157.
- Núñez Núñez R, Galán Gómez E, Moreno Hurtado C, Romero Albiillo A, Santamaría Ossorio JI. Poliposis adenomatosa familiar: Síndrome de Gardner. *Cir Pediatr*. 2006; 19: 111-114.
- Cuervo JL. Malformaciones anorrectales. *Rev Hosp Niños BAires*. 2007; 49(222): 77-85.
- Geneviève D, de Pontual L, Amiel J, Sarnacki S, Lyonnet S. An overview of isolated and syndromic oesophageal atresia. *Clin Genet*. 2007; 71: 392-399.
- Sepúlveda Agudelo J, Hernán Becerra Mojica C, Ariza Cadena F, Acosta Puentes DM., Arévalo Pardo J. Hernia diafragmática congénita: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2003 v.54, Nº 1.
- Kulkarni ML, Sneharoopa B, Vani HN, Nawaz S, Kannan B, Kulkarni PM. Eventration of the diaphragm and associations. *Indian J Pediatr*. 2007; 74: 202-205.
- Chih-Ping Chen. Syndromes and disorders associated with omphalocele (I): Beckwith-Wiedemann syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2007; 46(2): 96-102.
- Chih-Ping Chen. Syndromes and disorders associated with omphalocele (II): OEIS Complex and Pentalogy of Cantrell. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2007; 46(2): 103-110.
- Chih-Ping Chen. Syndromes and disorders associated with omphalocele (III): Single gene disorders, neural tube defects, diaphragmatic defects and others. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2007; 46(2): 111-120.
- Puri P. Intestinal neural dysplasia. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2003; 12(4): 259-264.
- Godbole K. The many faces of Hirschsprung's disease. *Indian Pediatrics*. 2004; 41: 1115-1123.
- Levitt MA, Peña A. Anorectal malformations. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007, 2: 33-46.
- Stalker HJ, Chitayat D. Familial intestinal malrotation with midgut volvulus and facial anomalies: a disorder involving a gene controlling in the normal gut rotation? *Am J Hum Gen*. 1992; 44: 46-47.
- Beaudoin S, Mathiot-Gavarin A, Gouizi G, Bargy F. *Pediatr Familial malrotation: report of three affected siblings*. *Surg Int*. 2005; 21: 856-857.
- Minami K, Boshi H, Minami T, Tamura A, Yanagawa T, Uemura S, et al. 1p36 deletion syndrome with intestinal malrotation and annular pancreas. *Eur J Pediatr*. 2005; 164: 193-194.
- Sato S, Nishijima E, Muraji T, Tsugawa C, Kimura Kobe K. Jejunioleal atresia: a 27-year experience. *J Pediatr Surg*. 1998; 33: 1633-1635.
- Shah R, Wooley MM. Gastroschisis and intestinal atresia. *J Pediatr Surg*. 1991; 26(7): 788-790.
- Ildstad ST, Tollerud DJ, Weiss RG, Ryan DP, McGowan MA., Martin LW. Duplications of the alimentary tract: clinical characteristics preferred treatment, and associated malformations. *Ann Surg*. 1988; 208(2): 184-189.
- Davies DR, Armstrong JG, Thaddeus N, Horner K, Guy SP, Clancy T, et al. Sever Gardner syndrome in families with mutations restricted to a specific region of the APC gene. *Am J Hum Genet*. 1995; 57: 1151-1158.
- K Ratan S, Nain Rattan K, Mohan Pandey R, Mittal A, Magu S, K Sodhi P. Associated congenital anomalies in patients with anorectal malformations - A need for developing a uniform practical approach. *J Pediatr Surg*. 2004; 39(11): 1706-1711.
- Marugán Isabel VM, Ochoa Sangrador C. Manejo perinatal de los defectos congénitos. *Bol Pediatr*. 2006; 46 (Supl. 1): 151-159.
- Pérez Aytes A. Actitud ante el recién nacido con malformaciones congénitas. Protocolos de la Asociación Española de Pediatría. Genética. Capítulo 2.

37. Holder Espinasse M, Ahmad Z, Hamill J, Pahari A, Misra D, Drake D, Winter RM, Wilson LC. Familial syndromic duodenal atresia: Feingold syndrome. *Eur J Pediatr Surg.* 2004; 14(2): 112-116.
38. Smith's. Recognizable patterns of human malformation. Fourth edition.
39. Lerone M, Bolino A, Martucciello G. The genetics of anorectal malformations: a complex matter. *Semin Pediatr Surg.* 1997; 6(4): 170-179.
40. Shaw-Smith C. Oesophageal atresia, tracheoesophageal fistula, and the VACTERL association: review of genetics and epidemiology. *J Med Genet.* 2006; 43: 545-554.
41. Galán Gómez E. Indicaciones del estudio genético. *Protocolos de la Asociación Española de Pediatría. Genética. Capítulo 3.*
42. Felix JF, Keijzer R, van Dooren MT, Rottier RJ, Tibboel D. Genetics and developmental biology of oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula: lessons from mice relevant for paediatric surgeons. *Pediatr Surg Int.* 2004; 20: 731-736.
43. Hilfiker ML, Karamanoukian HL, Hudak M, Fisher J, Glick PL. Congenital diaphragmatic hernia and chromosomal abnormalities: report of a lethal association. *Pediatr Surg Int.* 1998; 13: 550-552.
44. Chih-Ping Chen. Chromosomal abnormalities associated with omphalocele. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007; 46(1): 1-8.
45. Sandberg AA. Chromosomal abnormalities in patients with familial polyposis and colorectal cancer. *Semin Surg Oncol.* 1987; 3(2): 133-136.
46. Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. Clinical and molecular genetics of Alagille syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 1999; 11: 558-564.