



ARTÍCULO ORIGINAL

Aumento de la incidencia de gastrosquisis en un hospital de alta especialidad al norte de México

Dolores Hernández-Almaguer,¹ Gabriela Elizondo-Cárdenas,¹ Carlos Barrón-Gómez,¹ Laura E. Martínez-de-Villarreal,¹ Laura Villarreal-Martínez,²

¹Centro Regional de Enfermedades Genéticas y Medicina Genómica

²Departamento de Pediatría

Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León

Recibido: Febrero 2010 Aceptado: Junio 2010

PALABRAS CLAVE

Gastrosquisis; Malformaciones; Congénito; Adolescentes; Factor de riesgo; Embarazo; México.

Resumen

Objetivo: Revisar la incidencia de casos de gastrosquisis en el Hospital Universitario Dr. José E. González (HU) y analizar las posibles determinantes genéticas o ambientales.

Métodos: Se revisó el archivo hospitalario de 1998 a 2008. La edad materna y paterna, evolución postnatal, asociación con otras malformaciones, exposición a teratógenos y otros parámetros fueron registrados de los expedientes localizados.

Resultados: De enero de 1998 a diciembre del 2008 el promedio de nacimientos en el HU fue de 4500 por año, con un incremento significativo de madres adolescentes en los últimos cinco años. Durante este período se presentaron 46 casos de gastrosquisis. La tasa de incidencia fue de 11.1/10,000 RNV en el 2004 y 23/10,000 RNV en el 2008. La mortalidad fue del 35%. Solo se obtuvo acceso a 26 expedientes. La edad paterna promedio fue 27.65 (17-49) y la materna de 21.2 años (15 a 40), 61.5% eran adolescentes. Fueron primigestas 65%; cinco refirieron consumo de alcohol y cuatro además tabaco. El 77% tomó ácido fólico preconcepcional. La edad gestacional promedio fue de 37 semanas (32 a 40) y 19% de los neonatos fueron prematuros. Se presentaron malformaciones mayores y menores en el 30% de los casos. El cariotipo en dos casos fue anormal: 46, XY, ins (10) (q11.2) y 46, XX, dup(X) (p22.1) este último presentaba además comunicación interauricular.

Conclusiones: La frecuencia de gastrosquisis se ha venido incrementando en el HU (Monterrey, México), lo cual pudiera ser explicado por el aumento de nacimientos de madres adolescentes. Las aberraciones cromosómicas encontradas no habían sido informadas.

Correspondencia: Dra. Dolores Hernández Almaguer. Avenida Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño s/n Colonia Mitras Centro Monterrey, Nuevo León C.P. 64460 Teléfono: (+52 81) 8329 4217 ext. 2841.

Correo electrónico: dradoloreshdz@gmail.com

KEY WORDS

Gastroschisis; Birth defects; Congenital; Adolescents; Risk factor; Pregnancy; Mexico.

Increase in the incidence of gastroschisis in a third level hospital in the northern part of México

Abstract

Objective: To review the incidence of cases of gastroschisis in the Hospital Universitario Dr. José E. González (HU) and to analyze possible genetic and environmental causes.

Methods: Data obtain from hospital registries from 1998-2008 were used to obtain the frequency of cases. Maternal and paternal age, associated anomalies, clinical outcomes, prenatal exposure to teratogens and other parameters were obtained from medial registries.

Results: There were around 4500 births per year from 1998 with a significant increase of adolescent mothers in the last five years. A total of 46 neonates with gastroschisis were admitted from 1/ 1998 to 12/2008, the incidence rate was 11.1 /10,000 in 2004 and 23/10,000 in 2008. The mortality was of 35%. We only had access to 26 medical records. The mean paternal age was 27.65 (17-49) and maternal age was 21.2 years (15-40 years), 61.5% were teenagers. From these, 65% were primiparous, five had a history of alcohol use and of tobacco in four of them and 77% had a history of taking prenatal folic acid. Nineteen percent of the newborns were preterm with a mean gestational age of 37 wks (32-40 wks). Major and minor malformations were associated in 30% of cases. Karyotype performed in two cases showed chromosome abnormalities: 46, XY, ins (10q11.2) and 46, XX, dup (Xp22.1) the last one associated to atrial septum defect.

Conclusion: Incidence of gastroschisis has been raising at the University Hospital in Monterrey, Mexico associated to an increase in pregnancies in teenagers. Chromosomal aberrations found have not been reported previously.

Introducción

Los defectos de la pared abdominal anterior (gastrosquisis, onfalocele, extrofia de vejiga y los complejos OIES y Cuerpo-Pared)¹ tienen una prevalencia mundial de 4.3:10,000 recién nacidos vivos (RNV). La gastrosquisis se considera un defecto congénito raro, en el cual las asas intestinales se hernian a través de la pared abdominal a un lado del ombligo, generalmente el derecho.² Las asas intestinales no están cubiertas por ninguna membrana, por lo que quedan expuestas al líquido amniótico.

Su incidencia es de 1.66:10,000 RNV³ y su prevalencia es variable, oscilando entre 0.66 y 2.17, con un promedio de 1.33:10,000 nacimientos. La prevalencia de gastrosquisis de acuerdo al Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) en el período 1982-1998 fue de 1.1:10,000 nacimientos.⁴

Esta patología tiene una alta morbilidad ya que, a pesar del tratamiento quirúrgico del defecto, presentan intolerancia a la alimentación, falla de medro y requieren de hospitalización prolongada. La mortalidad al nacimiento es variable llegando a ser de 10% o mayor. La sobrevida esperada para el primer año varía de 65% a 92%.⁵ Algunos factores que pueden influenciar esta sobrevida son: presencia de otras malformaciones, atresia o estenosis intestinales, daño causado por el líquido amniótico al intestino (edema o necrosis) y las complicaciones por la cirugía correctiva.⁶

En años recientes se ha reportado un incremento en la incidencia de gastrosquisis en diferentes países

como España, Estados Unidos, Noruega, Australia, Sudamérica (Figura 1 y Tabla 1), y de acuerdo al Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE), en México se observó un incremento de 1.44:10,000 en 1980 a 5:10,000 RNV en 2003.^{7,8} En cuanto a las diferencias entre poblaciones, la bibliografía reporta una mayor prevalencia en la población latina.⁷

La etiología de la gastrosquisis es multifactorial y parece involucrar disrupción vascular de los vasos mesentéricos fetales. Diversos factores de riesgo han sido relacionados, como edad materna joven, tabaquismo, ingesta de medicamentos vasoconstrictores, nivel socio económico bajo, entre otros.^{9,10}

Durante el año 2008 se solicitó interconsulta al Departamento de Genética por el nacimiento de nueve neonatos que fueron internados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Universitario Dr. José E. González (HU) en Nuevo León, México, con el diagnóstico de gastrosquisis, lo que nos motivó a realizar un estudio retrospectivo para analizar la incidencia de este defecto en los últimos diez años así como evaluar y determinar posibles causas de riesgo, genéticas o ambientales en el noreste de México.

Métodos

Se trató de un estudio descriptivo, observacional y transversal en el que se revisaron los expedientes clínicos disponibles, de pacientes con gastrosquisis nacidos en el HU durante el período de 1998 a 2008. Se analizaron las

Figura 1. a) Prevalencia de casos de Gastrosquisis en el mundo entre los años 1964 y 2004 (Adaptado de Castilla, 2008). b) Prevalencia de casos de gastrosquisis en el Hospital Universitario entre los años 2001 y 2009. En ambas gráficas puede observarse la tendencia al aumento en el número de casos.

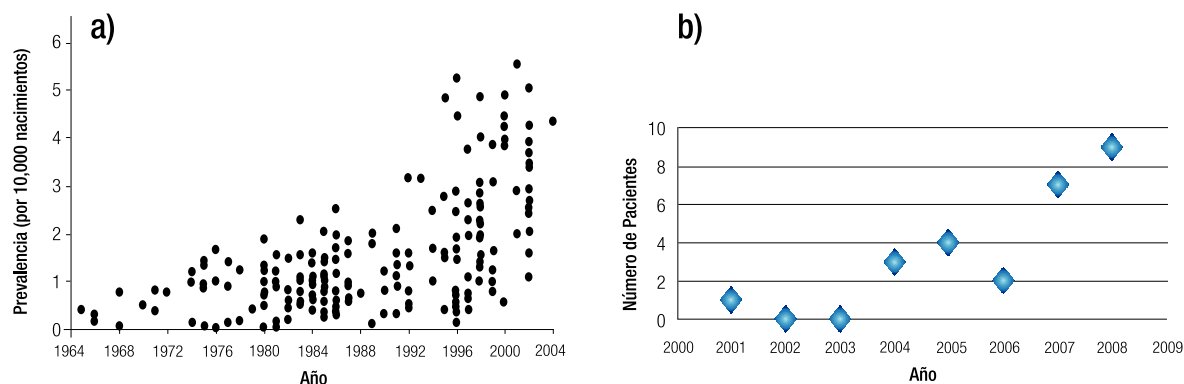


Tabla 1. Tasa de casos con gastrosquisis con cambios temporales significativos en 14 países miembros del Registro para la Vigilancia e Investigación de la Distribución Internacional de los Defectos Congénitos. RYVEMCE: Registro Mexicano y Vigilancia Epidemiológica de las Malformaciones Congénitas Externas. ECLAMC: Estudio colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas. Adaptado de Mastroiacovo, 2006.⁷

Registro	Rango por 10,000 nacimientos			Valor de <i>p</i> (<i>Ji cuadrada</i>)
	Año	Primeros tres años	Últimos tres años	
Japón	1974-2003	0.96	2.580	<0.01
Australia (oeste)	1980-2003	1.53	4.30	<0.01
Canadá	1980-2003	1.57	3.53	<0.01
Atlanta (USA)	1974-2003	0.85	2.48	<0.05
México (RYVEMCE)	1980-2003	1.44	5.11	<0.01
América del Sur (ECLAMC)	1974-2003	0.04	2.92	<0.01
Noruega	1974-2003	1.34	2.74	<0.01
Finlandia	1993-2003	1.70	3.73	<0.01
Irlanda (Dublín)	1980-2003	0.13	2.05	<0.01
Inglaterra	1995- 2003	1.52	2.05	<0.01
Francia (París)	1981-2003	0.18	3.44	<0.01
República Eslovaca	1995-2003	0.55	1.10	<0.01

variables de: género, edad de la madre y del padre al nacimiento del hijo, número de gesta, vía de nacimiento, cambio de pareja, antecedentes no patológicos de los padres, control del embarazo, consumo de ácido fólico, exposición a medicamentos o agentes teratogénicos, presencia de otras malformaciones, solicitud y hallazgo en cariotipo.

Análisis Estadístico. Se obtuvieron valores promedio y rangos de la edad de los padres. Se estimó la tasa de incidencia de acuerdo a los recién nacidos vivos en el Hospital Universitario. Se realizó la prueba de *Ji cuadrada* para analizar diferencias y tendencias en el número de nacimientos en adolescentes y en los casos de gastrosquisis,

por año, mediante el programa estadístico Medcalc version 9.6.0. Se tomó un valor de $p < 0.05$ como nivel de significancia.

Resultados

Desde 1998 la tasa de nacimientos en el Hospital Universitario (HU), (Monterrey, Nuevo León México), se ha mantenido en un promedio de 4500 por año, mientras que el número de nacimientos de madres adolescentes se ha incrementado significativamente en los últimos cinco años ($p = 0.02$). De enero de 1998 a diciembre de 2008, se registró un total de 46 recién nacidos con gastrosquisis, los cuales no fueron uniformemente distribuidos durante

Tabla 2. Nacimientos en mujeres menores de 20 años y frecuencia de casos de gastrosquisis (2004-2008).

Año	Nacimientos totales	Nacimientos en < 20 años (%)	No. Casos Gastrosquisis/año	Taza por 10,000 RNV+
2004	4401	1468 (33.4%)	5	11.4
2005	4527	1590 (35.4%)	5	11.0
2006	5127	1807 (35.2%)	4	7.8
2007	4871	1698 (34.9%)	7	14.4
2008	3963	1488 (37.5%)*	9**	22.7

+Recién nacido vivo

*Incremento de nacimientos en madres adolescentes $p = 0.02$

**Incremento de casos, tendencia: $p = 0.02$

este período, ya que 65% nació en los últimos cinco años. La tasa de incidencia de gastrosquisis en el HU se incrementó de 11.1; 10,000 RNV en el 2004 a 23:10,000 RNV en 2008, aunque el aumento de casos no mostró una significancia estadística ($p = 0.04$), si se observa una tendencia estadísticamente significativa: $p = 0.02$ (Tabla 2).

La mortalidad por complicaciones quirúrgicas fue de 34.7%, 26 pacientes continúan en seguimiento y en cuatro se desconoce su evolución. De los 26 expedientes a los que se tuvo acceso, se obtuvo la siguiente información: con relación al género 58% de los casos eran femeninos y 42% masculinos. La edad materna promedio fue de 21.2 años (rango 15 a 40), de las cuales, 61.5% eran adolescentes (menores de 19 años) y 65% primigestas. La edad paterna promedio fue de 27.65 años (rango 17 a 49). Ocho (30%) de las madres mencionaron haber cambiado de pareja sexual recientemente antes del nacimiento del paciente. El estado socioeconómico de las familias fue: bajo en 38%, medio en 27%, alto en 3% y en 23% se desconoce.

Ninguna de las mujeres refiere la ingesta de sustancias ilícitas, pero en cinco de ellas (20%), había historia de tabaquismo y en cuatro también ingesta de alcohol. Veinte mujeres (77%), tomaron ácido fólico preconcepcional. El promedio de edad gestacional fue de 37 semanas (rango 32 a 40) y sólo 19% fueron prematuros. El nacimiento de los pacientes fue en su mayoría por cesárea (92%). Sólo cuatro pacientes (15%) presentaron malformaciones mayores asociadas (Figura 2), comunicación interauricular (CIA) en dos, cráneoesinostosis y malformaciones del tracto gastrointestinal, en un paciente respectivamente. Mientras que malformaciones menores, como costillas supernumerarias y quistes ováricos, se presentaron en otros cuatro pacientes (15%). Se realizó cariotipo en dos casos, los cuales presentaron anomalías cromosómicas: 46, XX, dup (X) (p22.1) (Figura 3) en un paciente con comunicación interauricular y 46, XY, ins (10) (q11.2) en un paciente sin malformaciones asociadas.

Discusión

Diversos estudios han sido reportados evidenciando el incremento en la incidencia de gastrosquisis en los

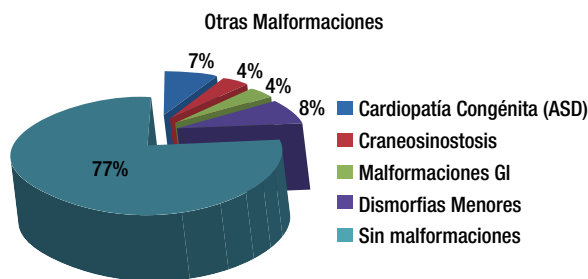
últimos años en distintas partes del mundo.^{6,8,11,12} La tasa de incidencia más baja reportada en 2003 fue de 1.10:10,000 RNV en la República Checa y la más alta fue de 5.11:10,000 RNV reportada por Mutchinick (Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Externas, RYVEMCE),⁷ de datos obtenidos de diversos hospitales en México. En nuestro estudio, antes del año 2003 el número de casos promedio por año era menor de dos y a partir del 2003 se observa un incremento significativo hasta el 2008 alcanzando una tasa de 23:10,000 RNV. Una explicación pudiera ser el hecho de que el Hospital Universitario es de alta especialidad y concentra embarazos de alto riesgo. Sin embargo, debe mencionarse que el HU ha sido un hospital con las características mencionadas desde hace más de 10 años. Esta ocurrencia de casos es significativamente mayor que la reportada en un hospital de tercer nivel en Cali, Colombia, donde encontraron una tasa de 11.1:10,000 nacimientos.⁴

La mortalidad encontrada en nuestro estudio fue del 35%, similar a lo reportado ya que se estima una supervivencia del 60 al 92% al año de edad,^{6,13,14} y en todos los casos fue secundaria a complicaciones quirúrgicas, principalmente infección.

De entre los factores de riesgo asociados a gastrosquisis destacan la edad de los padres, en donde el embarazo en adolescentes está altamente relacionado con mayor riesgo particularmente en las mujeres.¹⁵⁻¹⁷ En el presente estudio 62% de las mujeres eran menores de 19 años. En la bibliografía, la edad paterna con mayor prevalencia es entre los 20 a 24 años, la cual es similar a la encontrada en nuestra población (25 a 29), sin embargo esta no se ha asociado a riesgo.

De acuerdo con los reportes de la Secretaría Estatal de Salud, en 2003, 25% de los embarazos fueron en adolescentes, mientras que en 2009, se incrementó a 32% (datos proporcionados por la Secretaría de Salud de Nuevo León). De igual manera, el número de nacimientos en madres adolescentes se incrementó en forma significativa en el Hospital Universitario. Lo anterior, pudiera explicar el incremento de casos de gastrosquisis en nuestra población en los últimos años, ya que a la fecha es el factor de riesgo más frecuentemente asociado a esta malformación.

Figura 2. Frecuencia de la asociación de gastrosquisis y otras malformaciones congénitas.



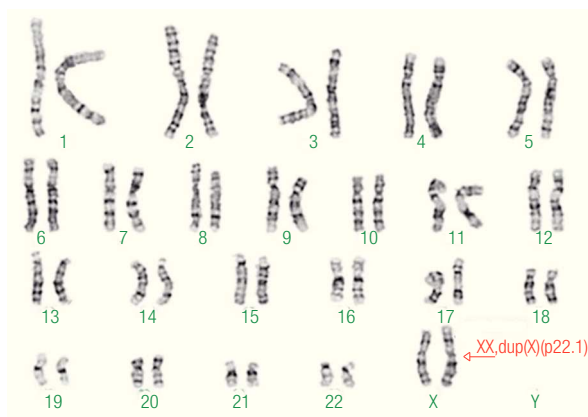
De entre los otros factores de riesgo reportados, tales como ingesta de medicamentos (aspirina, pseudoefedrina, acetaminofén),⁹ tabaquismo y alcoholismo,⁴ no fueron de importancia en nuestra población; sin embargo la prematuridad y el estado socioeconómico bajo estuvieron presentes en 19% y 38% respectivamente. En la bibliografía hay mayor asociación entre la primigravidez y un corto periodo de cohabitación como factores de riesgo para tener un hijo con gastrosquisis (aumenta el riesgo hasta 13 veces más). En este estudio se encontró que 65% de las mujeres eran primigestas y 30% habían cambiado de pareja antes del nacimiento del niño afectado.

La gastrosquisis generalmente ocurre como una malformación aislada y sólo en 5% de los casos se acompaña de otras malformaciones,⁴ aunque algunas revisiones informan hasta 31% de alteraciones asociadas.¹⁴ Las malformaciones que han sido asociadas son: agenesia renal, porencefalia y atresia de la vesícula. También han sido reportados artrogriposis, así como cardiopatías y malformaciones óseas.^{14,18} En nuestro estudio, 15% de los pacientes presentaron malformaciones mayores en los aparatos y sistemas descritos previamente. Así como 15% se asoció a malformaciones menores, lo cual está en el rango de lo descrito previamente.

Ciertos factores dietéticos han sido relacionados con gastrosquisis, como un bajo consumo de antioxidantes en la dieta. Si bien la deficiencia de ácido fólico no ha sido asociada a un mayor riesgo, en un estudio realizado recientemente en Canadá con relación a la epidemiología de las malformaciones congénitas postfortificación con ácido fólico, reportaron un ligero incremento de la incidencia de gastrosquisis, el cual concluyeron se debía a la tendencia de aumento de casos a nivel mundial.¹⁹

Existen pocos reportes de cariotipos desbalanceados en casos de gastrosquisis. La asociación de aberraciones cromosómicas puede ir desde cero¹⁸ hasta 10%, siendo la trisomía 18 la más frecuente,²⁰ aunque también se ha reportado asociación a síndrome de Turner.²¹ En nuestra población hubo dos casos con alteraciones estructurales: 46,XY,ins(10)(q11.2q22) en un caso masculino, sin otras malformaciones y 46,XX,dup(X)(p22.1) en un paciente femenino con comunicación interauricular (CIA) ninguna de estas alteraciones había sido reportada previamente

Figura 3. Cariotipo bandas GTG de paciente con gastrosquisis y comunicación interauricular. Se reporta un complemento cromosómico 46, XX,dup(X)(p22.1).



asociada a gastrosquisis, sin embargo, la región cromosómica afectada en el primer caso (10q11.2) es de importancia en el desarrollo del sistema neuroentérico del intestino posterior en el feto y se ha relacionado con enfermedad de Hirshprung, además de ser el sitio donde se encuentra el gen RET;²² la duplicación de la región 22.1 del brazo corto del cromosoma X, encontrada en el segundo paciente, se ha reportado asociada a microftalmia, defectos lineares en la piel de la cara y otras malformaciones.²³ Si bien el estudio citogenético no siempre se indica en los casos de gastrosquisis, la asociación de aberraciones cromosómicas como las descritas en algunos casos, nos lleva a replantear la necesidad de considerar esta herramienta diagnóstica en el abordaje de estos niños. Aunque no se ha encontrado una etiología genética específica y hay suficientes factores de riesgo para considerar esta patología como multifactorial, está indicado enviar a los padres a asesoramiento genético, pues tienen un riesgo de recurrencia de hasta 3%.

Se deben tomar ciertas medidas con la finalidad de disminuir la morbimortalidad. La gastrosquisis es una malformación que puede ser detectada prenatalmente hasta en el 70% de los casos, lo cual ayuda para programar el nacimiento por cesárea y de esa manera disminuir el traumatismo de las asas durante el paso por el canal de parto. Además, se pudiera llevar a cabo una programación para el nacimiento y de esa manera evitar que las asas tengan mayor exposición al líquido amniótico, aunque no todos los autores comparten esta opinión. Debe tratarse de realizar la intervención quirúrgica lo más tempranamente posible; entre las cirugías más empleadas y con buena sobrevida es la aplicación de hilos para reducir gradualmente el defecto.

En conclusión, la gastrosquisis es una malformación cuya incidencia se ha venido incrementando siendo la edad materna joven y la primigravidez el factor de riesgo más importante para su desarrollo. En nuestro centro

hospitalario, la frecuencia de estas malformaciones se ha incrementado en forma significativa asociada a un aumento en el número de embarazos en adolescentes. Esta asociación es coincidente con la tendencia mundial, aunque con una frecuencia mayor en nuestra población comparada con la reportada para otros grupos étnicos, por lo que se deberán realizar campañas para la prevención de embarazos en este grupo etario con la finalidad de disminuir la morbimortalidad materna y neonatal.

Referencias

1. Firth H, Hurst J, Hall J. Anterior abdominal wall defects, in Oxford Desk Reference: Clinical Genetics. Oxford University Press, Great Britain, 2006.
2. Weber T, Au-Fliegner M, Downard C, Fisman S. Abdominal all defects. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:491-497.
3. Di Tanna GL, Rosano A, Mastroiacovo P. Prevalence of gastroschisis at birth: retrospective study. *BMJ* 2002;325:1389-1390.
4. Pachajoa H, Saldarriaga W, Isaza C. Gastrosquisis en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Cali, Colombia durante el período marzo 2004 a febrero 2006 : Colombia Médica.
5. Rankin J, Dillon E, et al Congenital anterior abdominal wall defects in the north of England, 1986-1996: occurrence and outcome. *Prenat Diagn*;19 662-668.
6. Laughon, M, Meyer R, Bose C, Wall A, Otero E, Heerens A, Clark R. Rising Birth Prevalence of Gastroschisis. *Journal of Perinatology*; 2003;23:291-293.
7. Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla E. The incidence of gastroschisis. Research urgently needs resources. *BMJ* 2006;332:423-424.
8. Kilby MD. The incidence of gastroschisis. *BMJ*. 2006;332:250-251.
9. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol*. 2002;155:26-31.
10. Toros CP, Lam PK, Schaffer DM, Brandt RJ. Association between mother's nutrient intake and their offspring risk of gastroschisis. *Teratology* 1998;58:241-250.
11. Tan KB, Tan KH, Chew SK, Yeo GS. Gastroschisis and omphalocele in Singapore: a ten-year series from 1993 to 2002. *Singapore Med J*. 2008;49:31-36.
12. Kazaura MR, Lie RT, Irgens LM, Didriksen A, Kapstad M, Egeaues J, Bjerkedal T. Increasing risk of gastroschisis in Norway: an age-period-cohort analysis *Am J Epidemiol*. 2004;159:358-363.
13. Durfee SM, Downard CD, Benson CB, Wilson JM. Postnatal Outcome of Fetuses With the Prenatal Diagnosis of Gastroschisis. *J Ultrasound Med*.2002;21:269-274.
14. Chircor L, Mehedinți R, Hincu M.; Risk factors related to omphalocele and gastroschisis. *Rom J Morphol Embryol*. 2009;50:645-649.
15. Chen XK, Wen SW, Fleming N, Yang Q, Walker MC. Teenage pregnancy and congenital anomalies: which system is vulnerable? *Hum Reprod*. 2007;22:1730-1735.
16. Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, Martínez-Frías ML. The incidence of gastroschisis: is also increasing in Spain, particularly among babies of young mothers. *BMJ*. 2006;332:424.
17. Rittler M; Castilla EE; Chambers C; Lopez Camelo JS. Risk for gastroschisis in primigravidity, length of sexual cohabitation, and change in paternity.. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;79:483-487.
18. Axt R, Quijano F, Boos R, Hendrik HJ, Jessberger HJ, Schwaiger C, Schmidt W. Omphalocele and gastroschisis: prenatal diagnosis and peripartal management. A case analysis of the years 1989-1997 at the Department of Obstetrics and Gynecology, University of Homburg/Saar. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;87:47-54.
19. Godwin KA, Sibbald B, Bedard T, Kuzeljevic B, Lowry RB, Arbour L. Changes in frequencies of select congenital anomalies since the onset of folic acid fortification in a Canadian birth defect registry. *Can J Public Health*. 2008;99:271-275.
20. Nicolaidis KH, Snijders RJ, Cheng HH, Gosden C. Fetal gastro-intestinal and abdominal wall defects: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 1992;7:102-115.
21. Guler I, Erdem A, Biri A, Gunaydin G, Yilmaz E, Erdem M, Karaoguz MY. Gastroschisis with fetal chromosomal abnormality: a case report. *Fetal Diagn Ther*. 2007;22:274-276.
22. Tam PK, Gould SJ, Martucciello G, Biddolph S, Takahashi M, Jasonni V. Ret protein in the human fetal rectum. *J Pediatr Surg*. 1996;31:568-571.
23. Wyandt HE, Bugeau-Michaud L, Skare JC, Milunsky A. Partial duplication of Xp: a case report and review of previously reported cases. *Am J Med Genet*. 1991;40:280-283.