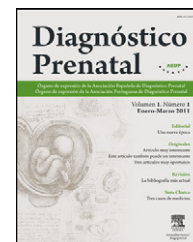




Diagnóstico Prenatal

www.elsevier.es/diagnprenat



Original

Síndrome de Berdon: diagnóstico intrauterino y evolución posnatal

Teresa Lozoya Araque^{a,*}, José María Vila-Vives^a, Alfredo Perales-Puchalt^a, Inmaculada Soler Ferrero^a, Ramiro Quiroga^a, Roberto Llorens-Salvador^b, Antonio Abad Carrascosa^a y Alfredo Perales^a

^a Servicio de Obstetricia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^b Servicio de Radiología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de mayo de 2012

Aceptado el 4 de agosto de 2012

On-line el 10 de noviembre de 2012

Palabras clave:

Síndrome de Berdon

Megavejiga

Microcolon

Hipoperistalsis intestinal

Keywords:

Berdon syndrome

Megacystis

Microcolon

Intestinal hypoperistalsis

RESUMEN

El síndrome de Berdon es un síndrome muy poco frecuente de carácter congénito, caracterizado por megavejiga, microcolon e hipoperistalsis intestinal, cuyo pronóstico es infausto en la mayoría de las ocasiones y cuyo manejo supone un reto que requiere un abordaje multidisciplinar. Revisamos una serie de casos diagnosticados en nuestro centro entre 1997 y 2010, comentando el diagnóstico, manejo y evolución de estos pacientes.

© 2012 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

Berdon syndrome: Intrauterine diagnosis and postnatal outcome

ABSTRACT

Berdon syndrome is a rare congenital syndrome characterized by megacystis, microcolon and intestinal hypoperistalsis. It has an ominous prognosis in most cases, and its management requires a multidisciplinary approach. We review a series of cases diagnosed in our center between 1997 and 2010, and discuss the diagnosis, management and outcomes of these patients.

© 2012 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Published by Elsevier España, S.L.

All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Berdon (asociación de megavejiga, microcolon e hipoperistalsis intestinal) fue descrito por Berdon en 1976¹.

Se trata de un síndrome muy poco frecuente, con sospecha de patrón hereditario autosómico recesivo². Su locus génico es 15q24. La supervivencia es, en la mayoría de los casos, inferior a un año², siendo la insuficiencia renal, la sepsis y las

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: taraque1986@hotmail.com (T. Lozoya Araque).

2173-4127/\$ – see front matter © 2012 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diapre.2012.08.001>

complicaciones secundarias a nutrición parenteral las principales causas de fallecimiento³. Es más frecuente en el sexo femenino⁴, aunque los varones presentan una clínica más severa².

Su etiopatogenia es desconocida, aunque se atribuye a una miopatía visceral de la musculatura lisa, con déficit de proteínas del citoesqueleto y aumento del colágeno, aunque se cree que hay otros factores implicados. Todo ello da lugar a sus principales manifestaciones: dilatación vesical no mecánica que dificulta la micción espontánea, microcolon y ausencia de peristaltismo intestinal^{3,5}.

En este trabajo presentamos una revisión de nuestros casos de síndrome de Berdon valorando el diagnóstico intrauterino, control obstétrico, manejo perinatal y evolución posnatal.

Caso 1

Paciente de 23 años, primigesta de 25 semanas, remitida a nuestro servicio desde otro hospital por observarse en ecografía de rutina un feto con megavejiga y discreta ectasia piélica. Resto de la anatomía de apariencia normal. Líquido amniótico normal. Controles ecográficos previos normales. Cariotipo normal.

En semana 26 se observa una megavejiga de $62 \times 43 \times 43$ mm con hidronefrosis renal bilateral, no observándose vaciamiento vesical en exploraciones consecutivas. Se indica repetir las exploraciones cada 2 semanas para control de bienestar fetal.

En semana 34 se aprecia una megavejiga de $110 \times 55 \times 78$ mm, con ureterohidronefrosis bilateral, observándose en riñón derecho ectasia piélica de 14 mm y en riñón izquierdo una ectasia piélica de 10 mm, con líquido amniótico normal.

En la semana 36 la paciente inicia periodo activo de parto y nace por vía vaginal un recién nacido mujer de 2.900 g, Apgar 8/10, que presenta un abdomen blando y depresible con globo vesical y con salida de gran cantidad de bilis por sonda nasogástrica.

En la ecografía posnatal se observa megavejiga que llega a epigastrio e hidronefrosis bilateral. Presenta también ausencia de peristaltismo intestinal y no expulsión de meconio. Se realizan 2 laparotomías, descartándose obstrucción mecánica. Precisa nutrición parenteral y sondaje vesical periódico cada 6 h.

A los 3 meses del nacimiento presenta un cuadro de shock séptico, secundario a gastroyeyunostomía, ileostomía y sondaje yeyunal, con coagulación intravascular diseminada, fallo multiorgánico y exitus.

Caso 2

Paciente de 28 años con diagnóstico ecográfico de megavejiga a las 12 semanas de gestación. Como antecedentes, presenta una hija fallecida de síndrome de Berdon, una interrupción voluntaria del embarazo por diagnóstico en semana 12 de megavejiga fetal y un hijo varón sano. No consanguinidad de los progenitores.

En ecografía de semana 18 se observa una vejiga de 30×18 mm, con ectasia piélica derecha de 4 mm. Líquido amniótico normal. Cariotipo normal.

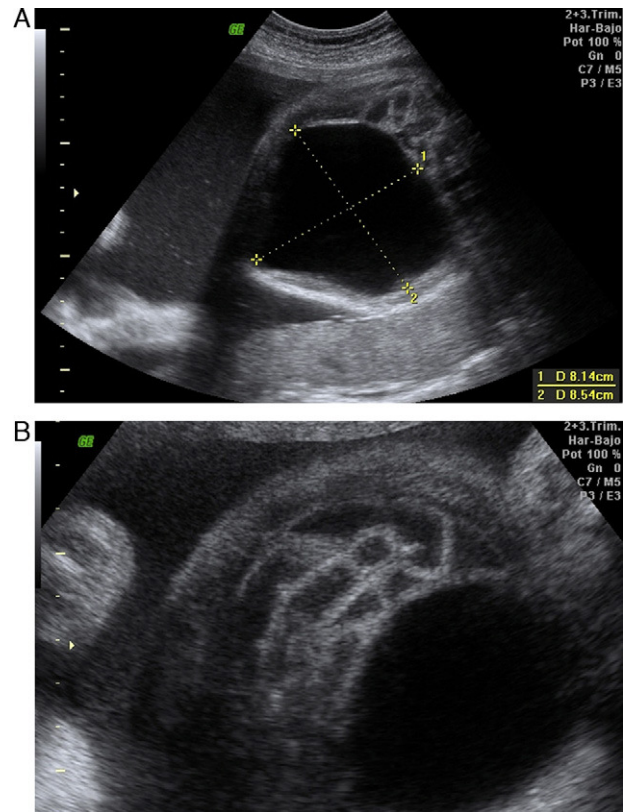


Figura 1 – Ecografía prenatal en semana 32. A) Megavejiga de 81×85 mm. B) Se aprecian paredes intestinales engrosadas típicas de esta enfermedad.

Tras informar a los progenitores de la posibilidad de supervivencia con trasplante intestinal, deciden continuar adelante con la gestación.

En semana 35 nace un recién nacido mujer de 2.780 g, con buen estado general, Apgar 9/10, signos de desnutrición y ligera deshidratación. Presenta leves signos dismórficos, con pabellones de implantación baja displásicos y acabalgamiento de suturas.

En la ecografía se observa megavejiga con hidronefrosis grado iv bilateral. En el enema opaco se observa microcolon con calibre que no llega a 1 cm, con malrotación intestinal.

Desde el primer día de vida se inicia sondaje vesical intermitente y nutrición parenteral total, con procinéticos y enemas con suero fisiológico. A pesar de ello, la paciente permanece con secreción biliosa constante, sin ruidos hidroaéreos y vómitos persistentes. Se realiza ileostomía de descarga. Presenta varios episodios de disfunción renal transitoria y un cuadro de colestasis crónica. Dado el pronóstico de su enfermedad, se decide suspender las medidas extraordinarias de soporte vital, falleciendo a los 11 meses de vida por shock séptico y fallo multiorgánico.

Caso 3

Primigesta de 20 años en que se detecta en la semana 12 megavejiga fetal. En la semana 26 de gestación presenta megavejiga de 49×49 mm, con ectasia piélica de riñón izquierdo de 12 mm

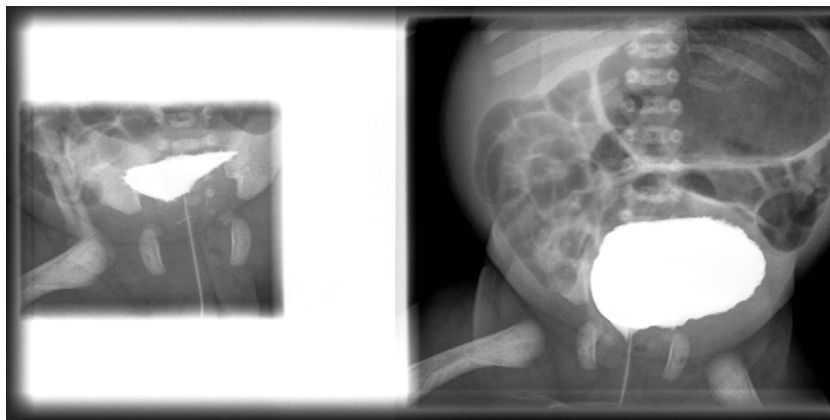


Figura 2 – Cistografía. Se observa megavejiga con paredes de morfología irregular y aspecto festoneado. Destaca la dilatación gástrica (a pesar de la sonda nasogástrica) y la distensión generalizada de las asas de intestino delgado.

y derecho de 8 mm y genitales ambiguos. Se decide control ecográfico cada 2 semanas, observándose un líquido amniótico normal hasta etapas avanzadas de la gestación, en que aparece polihidramnios, con aumento progresivo de la megavejiga (fig. 1). Resto de la anatomía es de apariencia normal. Cariotipo fetal normal.

Nace en semana 34 tras rotura prematura de membranas un recién nacido mujer, Apgar 8/9, que realiza micción abundante durante su estancia en el reanimador. A la exploración, rasgos faciales toscos, abdomen blando y depresible, peristaltismo presente e hipertrofia de clítoris. En la ecografía posnatal se confirma una vejiga dilatada con hidronefrosis grado II-III izquierda y ectasia piélica en riñón derecho. Se realiza cistografía a los 2 días del nacimiento (fig. 2), en que se observa megavejiga hipotónica con pared irregular, festoneada y morfológicamente alterada. Realiza micciones espontáneas. Se intenta aporte alimenticio oral, presentando restos biliosos abundantes y distensión abdominal, aunque realiza alguna deposición. En la radiografía de abdomen se observa gran dilatación de asas y, en el enema opaco (fig. 3), se observa microcolon y malrotación intestinal, con nula progresión del

contraste. Se realiza por ello laparotomía exploradora a los 11 días del nacimiento, observándose malrotación intestinal, gran estómago sin obstrucciones mecánicas, ausencia de movimientos peristálticos y megavejiga, decidiéndose una actitud paliativa. Fallece a los 21 días de vida.

Caso 4

Paciente de 34 años remitida desde otro hospital a nuestro servicio cuando cursa la semana 25 de su tercera gestación, en cuya ecografía se observa una megavejiga de $43 \times 32 \times 29$ mm que queda parcialmente replecionada tras la micción. Controles ecográficos previos normales. Cariotipo normal.

En semana 34 se observa hidramnios severo, megavejiga de 83×98 mm e hidronefrosis izquierda.

Nace mediante cesárea en semana 35 por bradicardia fetal un recién nacido mujer de 3.050 g, Apgar 6/10, con abdomen distendido a tensión. En la ecografía posnatal se observa megavejiga de diafragma a pubis, con ureterohidronefrosis grado III izquierda y ectasia piélica derecha. La radiografía

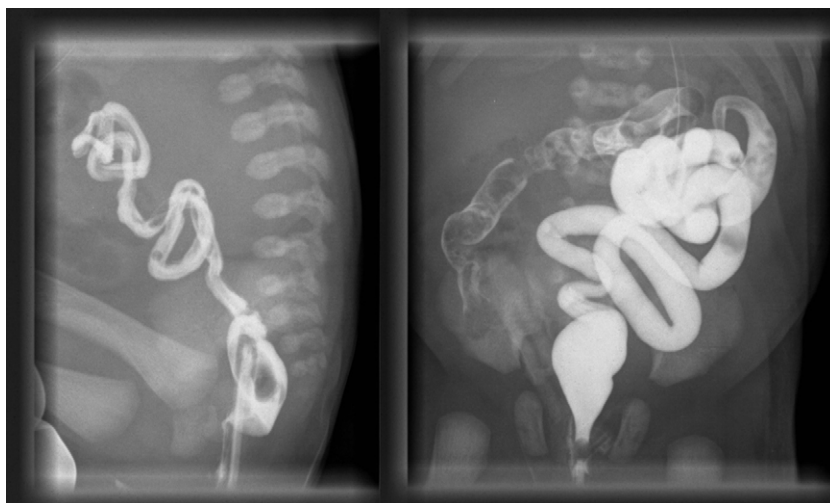


Figura 3 – Enema opaco con contraste baritado. Se observa disminución generalizada del tamaño del marco cólico (microcolon).

Tabla 1 – Hallazgos diferenciales entre diferentes entidades que cursan con megavejiga

| Enfermedad | Síndrome de Berdon | Enfermedad de Prune-Belly | Valvas de uretra posterior |
|----------------------------------|--------------------|---|----------------------------|
| Sexo | Mujeres (80%) | Varones (97%) | Varones (100%) |
| Frecuencia | Excepcional | Infrecuente | Frecuente |
| Vejiga | Pared vesical fina | Pared vesical fina | Pared gruesa redondeada |
| Unión vesicoureteral | Normal | Dilatada | Hipertrofiada |
| Signo ojo de cerradura | No | No. Uretra estenosada en toda su longitud | Sí |
| Líquido amniótico | Normal | Oligohidramnios | Oligohidramnios |
| Obstrucción intestinal funcional | Sí | No | No |
| Microcolon | Sí | No | No |

de abdomen muestra distensión de asas intestinales. En el enema opaco se observa un colon replecionado disminuido en calibre, eliminándose contraste, por lo que se sospecha de un síndrome de Berdon de afectación intermedia. La paciente durante su infancia presenta infecciones urinarias de repetición y diversos episodios de suboclusión intestinal que requieren intervención quirúrgica. En la actualidad (12 años de edad) sigue controles periódicos, con cateterismos intermitentes y episodios ocasionales de suboclusión intestinal.

Discusión

El síndrome de Berdon se caracteriza por una distensión abdominal masiva secundaria a una dilatación vesical de origen no obstructivo, microcolon y ausencia de peristaltismo intestinal. En la última revisión sistemática encontrada en la literatura se describen desde 1975 a 2011 un total de 227 casos publicados⁶.

La aparición ecográfica prenatal de una masa hipocogénica en la pelvis fetal obliga a realizar el diagnóstico diferencial entre megavejiga, quiste peritoneal y quiste anexial⁵. La vejiga urinaria se visualiza en condiciones normales como una estructura redondeada sonoluscente y homogénea situada alrededor de la línea media de la pelvis fetal, que cambia de tamaño, rodeada lateralmente por las arterias umbilicales, siendo una de las estructuras más fácilmente identificables en el abdomen fetal. Se trata de una estructura visible a partir de la semana 10, momento en que comienza la producción de orina por parte del feto. Si no es posible visualizarla, hemos de repetir la ecografía pasados unos minutos^{7,8}.

Entre la semana 10 y la 14 de gestación, el diámetro mayor vesical es como máximo 6 mm, considerándose megavejiga cuando su diámetro mayor es superior a 7 mm en un corte sagital del feto, o su tamaño es superior al 10% de la longitud craneo-caudal^{8,9}. La severidad de la megavejiga se puede clasificar en 3 categorías, directamente con el pronóstico perinatal: leve (diámetro entre 8 y 11 mm), moderada (12-15 mm) y severa (>15 mm), habiendo en el último caso un riesgo del 10% de cromosomopatía cuando la megavejiga aparece en el primer trimestre¹⁰. La frecuencia de este hallazgo es de 1/1.500 gestaciones, siendo hasta 9 veces más frecuente en el varón^{11,12}.

Un estudio morfológico detallado y un estrecho seguimiento ecográfico son esenciales para detectar signos que nos orientarán hacia la etiología y el pronóstico de la enfermedad, siendo recomendable la realización de un cariotipo fetal⁹. En

nuestros casos, la actitud a seguir fue manejo expectante, con controles ecográficos seriados y control de bienestar fetal de manera periódica cada 2 semanas.

Las valvas uretrales posteriores son causa de hasta un tercio de las megavejigas diagnosticadas en edad gestacional temprana, siendo la causa más frecuente de megavejiga en el varón en el segundo trimestre de la gestación, mientras que en la mujer las causas de megavejiga temprana son más complejas, estando en ocasiones asociadas a síndromes como el de regresión caudal con atresia uretral, microcolon y otras alteraciones del aparato genital^{13,14}.

En el síndrome de Berdon, la ecografía generalmente muestra una megavejiga y ureterohidronefrosis bilateral, con cantidad normal de líquido amniótico (o polihidramnios en el tercer trimestre, debido al hipoperistaltismo) y riñones normales. En ocasiones, es posible visualizar un estómago distendido¹⁵. En la vesicocentesis, el sodio urinario fetal y las concentraciones de cloruro están dentro de los límites de la normalidad, lo que sugiere una función renal normal. El intestino fetal dilatado es difícil de detectar debido al desplazamiento de las estructuras causado por la megavejiga¹⁶.

Por tanto, ante la aparición de un caso de megavejiga en la ecografía prenatal, además de las afecciones mencionadas, se debe realizar el diagnóstico diferencial con el síndrome de Berdon, el cual sospecharemos fundamentalmente ante un feto de sexo femenino con megavejiga, hidronefrosis, líquido amniótico normal y cariotipo normal^{1,17}. Sin embargo, la especificidad de estos hallazgos es baja¹⁸.

En todos nuestros casos y en concordancia con estudios previos, el hallazgo inicial fue una megavejiga en la ecografía prenatal, asociada a algunos de los otros 2 signos que orientarían hacia el diagnóstico¹⁹.

En una revisión reciente de la literatura, se establece una relación de casos entre mujeres y hombres de 2,4:1¹⁶. Ahora bien, se ha de tener en cuenta que el síndrome de Prune-Belly, que tiene lugar fundamentalmente en varones, muestra un fenotipo similar al síndrome de Berdon, al cursar con megavejiga, secundaria a la presencia de una uretra obstruida. Por ello, cabe la posibilidad de que el síndrome de Berdon esté infra-diagnosticado en varones, al ser etiquetados erróneamente como síndrome de Prune-Belly^{20,21}. En la [tabla 1](#) se muestran aspectos diferenciales entre varias enfermedades que cursan con megavejiga^{22,23}.

Un hallazgo frecuente en estos pacientes es la malrotación intestinal. Dos de nuestros casos la presentaron. La incidencia global de malrotación intestinal y disfunción vesical en

pacientes con displasia neuronal intestinal difusa es muy variable, siendo la incidencia entre el 1 y el 45%^{24,25}.

El pronóstico en esta enfermedad es ominoso, por lo que es de vital importancia que se informe a los padres de la enfermedad, su pronóstico y opciones terapéuticas para que puedan tomar una decisión fundamentada.

Es una enfermedad que aún no está adecuadamente caracterizada desde el punto de vista genético. Se ha postulado que el defecto podría residir en uno de los 2 genes candidatos que codifican para receptores nicotínicos de acetilcolina, el gen *CHRNA3* (OMIM 118503) y el gen *CHRNA4* (OMIM 118509). Ambos genes mapean en el cromosoma 15. Por tanto, en principio, no es una enfermedad subsidiaria de diagnóstico genético prenatal ni preimplantacional. Probablemente, en un futuro cercano, con las nuevas herramientas de la genética, como la secuenciación del exoma, puedan identificarse las mutaciones que dan origen a este síndrome²⁶.

La tasa de supervivencia descrita por la última revisión sistemática encontrada en la literatura actual es aproximadamente del 19,7%⁶. Anteriores estudios hablan de tasas de supervivencia del 12,6%. Este aumento de la supervivencia en los últimos años se debe al empleo de nutrición parenteral y trasplante multiorgánico, pudiendo contribuir también a un aumento de la supervivencia el empleo de productos de nutrición parenteral mejorados⁶. Los pacientes fallecen generalmente en el primer año de vida, debido a sepsis por la vía central permanente para la nutrición parenteral³. Según algunos estudios, los pacientes vivos de mayor edad tienen entre 19 y 24 años, no habiendo descritos casos de supervivencia a largo plazo⁶. De nuestros casos, 3 fallecieron en los primeros meses de vida, todos ellos debido a las complicaciones de las medidas terapéuticas necesarias para su manejo.

Con respecto al manejo, hasta la fecha no se conoce ningún tratamiento específico para el síndrome de Berdon, siendo el tratamiento de los niños afectados con este síndrome un reto para cirujanos, padres y personal sanitario¹⁹. El tratamiento es complicado, requiriendo un abordaje multidisciplinar, ya que dadas las características que conforman el síndrome, los pacientes presentan habitualmente desnutrición grave, siendo necesaria la nutrición parenteral total o parcial, el drenaje vesical continuo o intermitente y cirugías paliativas como colostomías y gastrostomías, siendo en ocasiones el trasplante una opción valorable para una mayor supervivencia, fundamentalmente en aquellos pacientes con fallo hepático derivado de la nutrición parenteral total. Sin embargo, varios autores coinciden en que la decisión para llevar a cabo las intervenciones quirúrgicas debe tomarse con cautela, individualizando cada caso y, en la mayoría de los pacientes, limitada a intervenciones paliativas como la enterostomía y vesicostomía^{6,27}.

Es, además, deseable la introducción, en la medida de lo posible, de alimentación enteral (aunque sea a modo parcial), con el fin de evitar las complicaciones derivadas de la nutrición parenteral, siendo en ocasiones necesaria la nutrición parenteral domiciliaria.

También tienen especial importancia las medidas mecánicas, como posiciones y ejercicios que faciliten la motilidad intestinal, fármacos como cisaprida vía oral u octeótrido subcutáneo, una dieta pobre en fibra y grasas, prefiriendo alimentos sólidos a líquidos y prevención del sobrecrecimiento

bacteriano con los antibióticos adecuados (neomicina, metronidazol...). Respecto a los episodios agudos, el empleo de sonda nasogástrica, antibióticos, fármacos que estimulen el peristaltismo y la sueroterapia son pilares fundamentales del tratamiento en esta enfermedad^{3,19}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Berdon WE, Baker DH, Blanc WA, Gay B, Santulli TV, Donovan C. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome. A new cause of intestinal obstruction in the newborn. Report of radiologic findings in five newborn girls. *Am J Roentgenol*. 1976;126:957-64.
- Annérén G, Meurling S, Olsen L. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS), an autosomal recessive disorder: clinical reports and review of the literature. *Am J Med Genet*. 1991;41:251-4.
- Magaña MI, Al-Kassam M, Bousoño C, Ramos E, Gómez ME. Síndrome de megavejiga-microcolon-hipoperistalsis intestinal: a propósito de un caso de supervivencia prolongada. *Nutr Hosp*. 2008;23:513-5.
- Manop J, Chamnanvankij S, Wattanasarn C. Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome (MMIHS): a case report in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2004;87:1385-8.
- Beltrán JR, Serrano A, Coronel B, Domínguez C, Estornell F, García F. Síndrome de Berdon (megavejiga, microcolon, hipoperistalsis). Presentación de nuestros casos. *Actas Urol Esp*. 2004;28:405-8.
- Gosemann JH, Puri P. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome: systematic review of outcome. *Pediatr Surg Int*. 2011;27:1041-6.
- Sebire NJ, von Kaisenberg C, Rubio C, Snijders RJ, Nicolaides KH. Fetal megacystis at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;8:387-90.
- Souka AP, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal abnormalities at the 10-14 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997;10:429-42.
- El Fekih C, Ouerdiane N, Mourali M, Oueslati S, Oueslati B, Binous N, et al. Conduite à tenir devant la découverte antenatale de mégavessie. *Tunis Med*. 2009;887-90.
- Ruano R, Yoshisaki CT, Salustiano EM, Giron AM, Srougi M, Zugaib M. Early fetal cystoscopy for first-trimester severe megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37:696-701.
- Wisser J, Kurmanavicius J, Lauper U, Zimmermann R, Huch R, Huch A. Successful treatment of fetal megacystis in the first half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;3:685-9.
- Favre R, Kohler M, Gasser B, Muller F, Nisand I. Early fetal megacystis between 11 and 15 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;14:402-6.
- Jouannic JM, Hyett JA, Pandya PP, Gulbis B, Rodeck CH, Jauniaux E. Perinatal outcome in fetuses with megacystis in the first half of pregnancy. *Prenat Diagn*. 2003;23:340-4.
- Stillier RJ. Early ultrasonic appearance of fetal bladder outlet obstruction. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160:584-5.
- Chen CP, Wang TY, Chuang CY. Sonographic findings in a fetus with megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome. *J Clin Ultrasound*. 1998;26:217-20.

16. Hidaka N, Kawamata K, Chiba Y. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome: in utero sonographic appearance and the contribution of vesicocentesis in antenatal diagnosis. *J Ultrasound Med.* 2006;25:765-9.
17. Dewan PA, Brown N, Murthy DP, Danga-Christian B, Haan E, Byard RW, et al. Hydrometrocolpos and segmental colonic dilatation in a girl with megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome. *J Pediatr Child Health.* 1995;31:479-82.
18. White SM, Chamberlain P, Hitchcock R, Sullivan PB, Boyd PA. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome: the difficulties with antenatal diagnosis. Case report and review of the literature. *Prenat Diagn.* 2000;20: 697-700.
19. Jiménez ST, Moros M, Gimeno P, Castejón E, Ros L. Síndrome de megavejiga-microcolonhipoperistaltismo intestinal. A propósito de un caso de supervivencia prolongada. *An Pediatr (Barc).* 2004;60:369-72.
20. Oliveira G, Boechat MI, Ferreira MA. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome in a newborn girl whose brother had prune belly syndrome: common pathogenesis? *Pediatr Radiol.* 1983;13:294-6.
21. McKusick VA. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome. Baltimore, Maryland, EE. UU.: NCBI, Johns Hopkins University;1991.
22. Osborne NG, Bonilla-Musoles F, Machado LE, Raga F, Bonilla Jr F, Ruiz F, et al. Fetal megacystis. *J Ultrasound Med.* 2011;30:833-41.
23. Akhtar T, Alladi A, Siddappa OS. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome associated with prune belly syndrome: a case report. *J Neonat Surg.* 2012;1:26.
24. Berger S, Ziebell P, Offsler M, Hofmann-von Kap-herr S. Congenital malformations and perinatal morbidity associated with intestinal neuronal dysplasia. *Pediatr Surg Int.* 1998;13:474-9.
25. Martucciello G, Torre M, Pini Prato A, Lerone M, Campus R, Leggio S, et al. Associated anomalies in intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Surg.* 2002;37:219-23.
26. Lev-Lehman E, Bercovich D, Xu W, Stockton DW, Beaudet AL. Characterization of the human beta-4 nAChR gene and polymorphisms in CHRNA3 and CHRNB4. *J Hum Genet.* 2001;46:362-6.
27. Puri P, Shinkai M. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2005;14:58-63.