

La genetica in gastroenterologia pediatrica

Alcune cose da sapere (PARTE 1^a)

Martina Fornaro, Enrico Valletta
 UO di Pediatria, Ospedale "G.B. Morgagni - L. Pierantoni", AUSL di Forlì

Abstract

Genetics in paediatric gastroenterology. Something to know (part 1st)

Many diseases of the gastrointestinal tract in children show a familiar recurrence, an evident sign of the pathogenetic role of genetic determinants. Genetic transmission has been confirmed for several gastrointestinal diseases but not for all. Implications for diagnosis, genetic counselling and, perhaps, future therapies are of great interest. In this brief survey, we synthesize the main genetic acquisitions regarding paediatric gastrointestinal diseases that should be part of a paediatrician's knowledge.

Quaderni acp 2013; 20(3): 128-131

Key words Genetics. Paediatric gastroenterology. Diagnosis. Genetic counselling

La ricorrenza familiare con la quale si esprimono molte patologie del tratto gastrointestinale nel bambino è segnale evidente del ruolo che i determinanti genetici hanno nella patogenesi di queste malattie. In certi casi la conferma è stata da tempo ottenuta, in altri le acquisizioni genetiche sono più recenti e ancora incomplete. Le implicazioni per la diagnosi, per le possibilità di consulenza genetica e forse, in futuro, per la terapia sono di evidente attualità. In questa breve rassegna sono riassunte le principali informazioni di genetica, relative alle malattie gastrointestinali del bambino, di cui il pediatra deve essere a conoscenza.

Parole chiave Genetica. Gastroenterologia pediatrica. Diagnosi. Consulenza genetica

La ricorrenza familiare con la quale si esprimono alcune patologie del tratto gastrointestinale nel bambino è segno evidente del ruolo che i determinanti genetici hanno nella patogenesi di queste malattie. In certi casi la conferma è stata da tempo ottenuta (basti pensare alla fibrosi cistica, patologia sistemica, ma che ha nel sistema digestivo un locus privilegiato di espressione), in altri (per esempio la celiachia) le acquisizioni genetiche sono più recenti e ancora incomplete, ma quotidianamente utilizzabili come supporto nella pratica clinica. In altri casi ancora (le colostasi intraepatiche familiari o le malattie infiammatorie croniche intestinali), le indagini genetiche rendono ragione della variabile espressività della malattia in individui diversi e, se ancora oggi non sono di aiuto concreto nella gestione del paziente, potranno forse dare in futuro preziose indicazioni terapeutiche o prognostiche. Per le malattie più impegnative la disponibilità di informazioni genetiche è insostituibile presupposto per un'efficace consulenza genetica e una possibile diagnosi prenatale [1-2]. Le

potenzialità tecnologiche della ricerca genetica e la crescente complessità della terminologia che l'accompagna sono difficilmente comprensibili per il clinico che, tuttavia, ne apprezza appieno l'importanza nel momento in cui esse vengono tradotte e messe a sua disposizione sotto forma di informazioni spendibili nella quotidianità. Vale la pena fare uno sforzo di aggiornamento in questa direzione, perché alcune risorse sono già oggi disponibili e di molte altre si ha giornalmente notizia attraverso i più disparati canali di informazione ai quali i pazienti, talora ancor prima dei pediatri, hanno possibilità di accesso. Nella prima parte di questa sintetica (e necessariamente incompleta) rassegna vengono prese in esame alcune delle più comuni patologie intestinali, riservando la seconda parte ad altre malattie organo-specifiche del tratto digestivo.

Celiachia

La prevalenza della celiachia (MC) riguarda l'1-3% della popolazione generale con una predominanza del sesso femminile (~2:1) [3]. Il rischio di svilup-

pare la malattia per i parenti di primo grado è del 5-20%. La concordanza in fratelli HLA-identici è del 30% e nei gemelli identici è pari al 70-86%. Oltre il 90% dei pazienti con MC esprime l'eterodimero HLA-DQ2 e la quasi totalità dei rimanenti l'HLA-DQ8. L'HLA-DQ2 viene spesso identificato anche con le sigle degli alleli che lo codificano, HLA-DQA1*05 e HLA-DQB1*02, mentre l'HLA-DQ8 è codificato e identificato dagli alleli HLA-DQA1*03 e HLA-DQB1*0302.

La presenza degli HLA-DQ2 e DQ8 sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene a livello dell'intestino consente un forte legame con i peptidi del glutine deaminati dalla transglutaminasi tissutale e un'efficace presentazione ai linfociti T. Da qui parte l'attivazione dell'immunità innata e adattativa e del processo infiammatorio che porterà al danno della mucosa. La determinazione degli aplotipi HLA predisponenti è già disponibile come supporto alla diagnosi di MC nel bambino con l'obiettivo di evitare la biopsia intestinale, di aiutare nell'interpretazione dei casi dubbi o per individuare i soggetti in età pediatrica predisposti a sviluppare la malattia. L'assenza di HLA-DQ2 e DQ8 rende assai improbabile una diagnosi di MC e consente di escludere i soggetti negativi da successivi controlli sierologici.

Le molecole HLA di classe II rispondono solo per un terzo circa del rischio genetico e i geni non-HLA hanno quindi una rilevanza sostanziale. Studi di associazione genomica hanno individuato 39 loci non-HLA che contribuiscono a determinare la predisposizione alla MC sui cromosomi 5 (5q31-33), 2 (2q23-33), 15 (15q12) e 19 (19p13) [2]. Numerosi altri geni sono stati analizzati per cercare di individuare una relazione positiva con la MC, ma con risultati non conclusivi. Si tratta per lo più di geni regolatori della risposta immune, modulatori

Per corrispondenza:

Enrico Valletta

e-mail: e.valletta@ausl.fo.it

aggiornamento avanzato

della risposta linfocitaria T o della produzione di chemochine che a loro volta influenzano la risposta immune e l'infiammazione. Dei 39 loci individuati, almeno 26 sono condivisi con altre patologie, prevalentemente autoimmuni (diabete tipo 1, tiroidite autoimmune, malattie infiammatorie croniche intestinali, artrite reumatoide), ma anche metaboliche, neurologiche ematologiche [4]. Allo stato attuale i loci genetici non-HLA sembrano conferire un rischio aggiuntivo di MC non superiore al 5%, ma evidentemente molto ancora c'è da conoscere.

Malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)

La prevalenza complessiva delle MICI è di circa 1/1000 e almeno il 25% delle diagnosi avviene in età pediatrica. Alla fine degli anni Novanta la prevalenza di MICI nel bambino era di 5,2/100.000 con un progressivo incremento temporale per la MC (attualmente di 4-4,5/100.000 casi/anno) e una sostanziale stabilità per la colite ulcerosa (CU) (2,1-2,2/100.000 casi/anno). Le MICI pediatriche appaiono complessivamente in aumento e, per queste forme *early-onset* (più frequenti nei maschi a differenza della malattia dell'adulto), è stata ipotizzata una più rilevante componente genetica. Una storia familiare di MICI rappresenta il singolo fattore di rischio più rilevante. Un familiare affetto da MICI è presente nel 26-42% dei pazienti e fino al 15% dei pazienti con CU ha un parente di primo grado affetto dalla stessa malattia. Chi si vede diagnosticata una MICI prima dei 20 anni ha più frequentemente una familiarità positiva rispetto a chi registra l'esordio della malattia dopo i 40 anni (30% vs 14% per MC e 26% vs 11% per CU). Il rischio per un parente di primo grado di un paziente con CU è di 6-16 volte di sviluppare una CU e di 2-3 volte una MC. Se il probando ha una MC il rischio per i familiari è di 3-6 volte per la CU e di 5-35 volte per la MC. Il rischio per i fratelli è sostanzialmente sovrapponibile a quello visto per i parenti di primo grado (CU 8-15 volte, MC 25-42 volte). La concordanza tra gemelli monozigoti è 18-19% per la CU e 58-63% per la MC, se dizigoti è < 5% sia per la CU che per la MC. La più

estesa conoscenza del genoma umano ha consentito di identificare nove loci genetici (IBD 1-9) d'interesse [5-6]. Il gene *NOD2/CARD15*, localizzato nel locus IBD1 (16q), ha mostrato una forte associazione con la MC [7]. Sono stati descritti tre polimorfismi principali (*Arg702Trp*, *Gly908Arg* e *Leu1007fsinsC*) che indurrebbero un alterato processo di riconoscimento dei peptidoglicani batterici da parte di monociti, macrofagi, cellule intestinali epiteliali e cellule del Paneth. Le mutazioni di *NOD2/CARD15* ridurrebbero la degradazione dei batteri intestinali, portando a un accumulo di antigeni batterici predisponente l'attivazione dei linfociti T. Circa il 40% dei pazienti con MC (e solo il 20% dei controlli sani) presenta una mutazione di *NOD2/CARD15* e alcune varianti alleliche possono influenzare il fenotipo della malattia come, per esempio, l'età d'esordio precoce, l'evoluzione stenotante e la localizzazione ileale.

Una copia degli alleli appartenenti ai tre polimorfismi citati incrementa il rischio di MC 2-4 volte, mentre il rischio è di 20-40 volte in presenza di due copie alleliche (8-17% dei pazienti con MC) indicando una modalità di trasmissione autosomica recessiva. Alcuni loci genetici avrebbero un ruolo più specifico per la CU: IBD2 (12q), IBD3 (6p), IBD5 (5q) e IBD9 (3p). Esistono forti evidenze di un ruolo rilevante del sistema HLA (parte dell'IBD3) nel determinare la suscettibilità alla CU più ancora che alla MC. In particolare HLA-DR2, HLA DRB1*1502, DRB*0103 e DRB*12, con una peculiare associazione dell'HLA-DRB1*0103 con le forme più gravi di CU e di MC a interessamento colico (associazione di potenziale interesse nel bambino dove prevalgono le forme pancoliche). Inoltre esiste un'associazione tra il locus IBD3 e lo sviluppo di manifestazioni extraintestinali come l'uveite e l'artrite. A oggi sono stati individuati 71 loci di suscettibilità per la MC e 47 per la CU, 20 dei quali sono condivisi tra le due malattie. Grande rilevanza appaiono avere i geni che regolano la risposta immune innata e adattativa legata a sottopopolazioni di linfociti T (Th17) e alla sintesi di interleuchine (IL-17, IL-21, IL-22, IL-27 [8]). La genetica delle MICI è in progressivo sviluppo ed è ipotizzabile che in futuro si potrà

non solo quantificare il rischio di sviluppare la malattia nelle famiglie predisposte, ma addirittura predirne l'espressione fenotipica. Al momento non è consigliato lo screening familiare per il *NOD2/CARD15* a causa della modesta penetranza di questi genotipi e le acquisizioni di genetica, fin qui esposte, non hanno ancora un ruolo definito nella gestione del paziente con MICI al di fuori di contesti di ricerca.

Può essere invece utile qualche informazione di farmacogenetica che riguarda l'azatioprina (AZ), un immunosoppressore frequentemente utilizzato nel trattamento delle MICI. Nell'organismo l'AZ è rapidamente trasformata dalla glutatione-S-transferasi in 6-mercaptopurina (6-MP) che a sua volta è metabolizzata nelle forme farmacologicamente attive dei 6-tioguanino-nucleotidi (6-TGN) attraverso alcuni passaggi enzimatici, il più rilevante dei quali è mediato dalla tiopurina metiltransferasi (TPMT). L'attività della TPMT è geneticamente determinata attraverso due alleli ad alta (TPMT^H) e bassa (TPMT^L) attività. L'89% della popolazione è omozigote per alleli ad alta attività (TPMT^H/TPMT^H), l'11% è eterozigote (TPMT^H/TPMT^L) con attività complessivamente bassa e lo 0,3% è omozigote per alleli a bassa attività (TPMT^L/TPMT^L) e ha una ridottissima attività enzimatica. In quest'ultimo caso i livelli di 6-TGN tendono a elevarsi fino a risultare mielotossici. D'altra parte, un'elevata attività della TPMT può determinare concentrazioni intracellulari di 6-TGN così basse da risultare terapeutamente inefficaci. Intuitivamente, la tipizzazione genetica (alleli TPMT), fenotipica (misurazione dell'attività TPMT) o il monitoraggio dei metaboliti dell'AZ in corso di terapia dovrebbero risultare di grande utilità nel personalizzare la dose del farmaco, ottimizzandone l'efficacia e riducendo il rischio di effetti collaterali. Tuttavia, effetti collaterali e determinazioni legate all'attività della TPMT non sempre correlano e non vi è ancora accordo sulla necessità di eseguire sistematicamente questi controlli in tutti i pazienti [9].

Difetto di lattasi

Il difetto di lattasi (lattasi-florizina idrolasi) si esprime essenzialmente con due

forme cliniche: il difetto di lattasi (ipolattasia) tipo-adulto (DLTA) e il deficit congenito di lattasi (DCL). Entrambi fanno riferimento al gene *LCT* (2q21) della lattasi, ma con meccanismi molecolari e caratteristiche cliniche del tutto diversi [10-11]. L'80-90% della popolazione (pur con alcune differenze etniche) vede ridursi l'attività lattasica a partire dai 5 anni in poi (non-persistenza della lattasi) dando luogo al DLTA; una minoranza, localizzata per lo più nel Nord Europa mantiene, invece, anche in età adulta, elevati livelli di lattasi (persistenza della lattasi). La non-persistenza della lattasi è trasmessa con modalità autosomica recessiva. È regolata, a livello di trascrizione del gene *LCT*, dall'attivazione di un repressore che compare dopo i 5 anni di età e si lega al gene inibendolo attivamente per tutta la vita. La persistenza della lattasi è, al contrario, dovuta all'impossibilità, da parte del gene *LCT*, di legarsi al repressore per la presenza di un singolo polimorfismo nucleotidico sul sito di legame. Il DLTA si esprime fenotipicamente come intolleranza al lattosio, la cui diagnosi è abitualmente clinica e non richiede alcuna indagine genetica. Il DCL dà, al contrario, una grave forma di diarrea che esordisce precocemente al momento dell'introduzione del lattosio nella dieta e di cui sono state segnalate poche decine di casi, in gran parte provenienti dalla Finlandia (frequenza 1:60.000). Sono attualmente note nove mutazioni del gene *LCT* in grado di dare il quadro del DCL, la più frequente delle quali è una mutazione *nonsense* (Y1390X) che provoca la sintesi di una idrolasi troncata e inattiva. Altri e più rari difetti genetici, causa di diarrea cronica, sono raccolti in una recente review di Canani e Terrin [11].

Disturbi funzionali

La dispepsia funzionale e la sindrome dell'intestino irritabile sono caratterizzate dalla ricorrenza di sintomi gastrointestinali in assenza di patologia distrettuale o sistemica che li giustifichi. Si tratta di un gruppo eterogeneo di disturbi la cui definizione viene periodicamente aggiornata e non univocamente interpretata. Predisposizione genetica (legata alle fun-

TABELLA 1: RISCHIO PER MALATTIA DI HIRSCHSPRUNG (MH) IN FRATELLI DI INDIVIDUO AFFETTO, IN RELAZIONE AL FENOTIPO CLINICO [15]

Probando	Fratria	Forma corta (MH tipo I)	Forma lunga (MH tipo II)
Maschio	Maschio	5%	17%
	Femmina	1%	13%
Femmina	Maschio	5%	33%
	Femmina	3%	9%

TABELLA 2: RISCHIO PER STENOSI IPERTROFICA DEL PILORO IN FIGLI DI GENITORE AFFETTO [16]

Genitore affetto	Figlio maschio	Figlia femmina
Padre	5,5%	2,5%
Madre	20,0%	7,0%

zioni motoria e sensitiva dell'intestino), ambiente e componenti psicologiche concorrono a determinare i quadri clinici. C'è un incremento del rischio per disturbi funzionali in alcuni cluster familiari e in gemelli. Sono state studiate oltre 100 varianti genetiche su circa 60 diversi geni, con risultati complessivamente non conclusivi [12-13]. La variabilità fenotipica dei disturbi richiederebbe popolazioni in studio molto ampie. I neurotrasmettitori sono senz'altro implicati nell'asse cervello-intestino influenzando la motilità intestinale, la sensibilità viscerale e la funzione del sistema nervoso autonomo. I geni (*GNB3*) che regolano la funzione di alcuni trasduttori (G-protein β 3) dei segnali intracellulari sembrano contribuire in maniera diversa a seconda delle popolazioni studiate nella dispepsia funzionale e nei suoi sottotipi clinici. Sono stati anche studiati i geni che regolano la sintesi della proteina trasportatrice della serotonina (neuromediatore prodotto dalle cellule enterocromaffini intestinali) sul cromosoma 17q11, dell'interleuchina 17F e della ciclossigenasi COX-1, ma senza che se ne intraveda ancora alcuna ricaduta clinica.

La ricorrenza familiare della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è un'osservazione abbastanza nota che è stata oggetto di due ampi studi su gemelli adulti, condotti rispettivamente nel Minnesota (USA) e in Svezia [14]. Nel primo, su 3000 coppie di gemelli, si osservava una concordanza del 19% nei monozigoti e del 4% nei dizigoti. Nel

secondo, su circa 8500 gemelli, emergeva una concordanza del 31% nei monozigoti e inferiore al 15% nei dizigoti. Nel 2000, uno studio di associazione genetica su 20 famiglie selezionate per storia multigenerazionale di MRGE indicava una regione del cromosoma 13q14 come fortemente connessa al fenotipo "refluente". Uno studio successivo, condotto in maniera più rigorosa e più focalizzato alla MRGE del bambino, non riusciva a confermare questo dato. Come per tutti i disturbi funzionali, il tema della predisposizione genetica appare molto difficile da circoscrivere per i molteplici fattori che possono concorrere alla composizione del quadro clinico e per il frequente ricorso alla diagnosi "per sintomi".

Neuropatie intestinali

Sono difetti congeniti dello sviluppo del sistema neuronale enterico che possono interessare le prime vie digestive (acalasia), il colon (aganglionosi congenita o malattia di Hirschsprung = MH) o, addirittura, tutto il tratto intestinale (ipoganglionosi diffusa con quadri di pseudo-obstruzione intestinale cronica) [15]. La MH è la forma più nota, ha una frequenza di 1/5000 nati con netta predominanza maschile (2-4:1). Nel 60-85% dei casi è una forma "corta" (MH tipo I) limitata al retto e al colon discendente distale, nel 15-25% si estende oltre la flessura splenica (MH tipo II) e nel 10% interessa l'intero intestino. Il rischio di ricorrenza nei fratelli è circa 200 volte più elevato con importanti variazioni in relazione

alla forma clinica (tabella 1). Nell'80% dei casi si tratta di forme sporadiche, mentre nei casi familiari prevale la trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta nel tipo II e autosomica recessiva multigenica nel tipo I. Una mutazione del gene *RET* (10q11,2) è responsabile del 15-30% dei casi di MH sporadici e del 50% di quelli familiari. La MH si associa nel 30% dei casi ad altre anomalie cromosomiche, la più frequente delle quali è la trisomia 21, o ad altre forme sindromiche (Waardenburg-Shah, Mowat-Wilson, Goldberg-Shprintzen). Se per le forme di a- e ipogangliosi estese non si hanno ancora sicuri riferimenti genetici, per la MH è possibile fornire una realistica consulenza in termini di rischio familiare anche se l'ereditarietà multifattoriale riduce l'efficacia, dal punto di vista clinico, dello screening centrato sul gene *RET*.

Stenosi ipertrofica del piloro (SIP)

L'incidenza della SIP è di circa 3/1000 nati con una tendenza alla diminuzione negli ultimi anni. Anche per la SIP la genesi è multifattoriale con alcune evidenze epidemiologiche che ne sottolineano la componente genetica [16]. Il rapporto maschi/femmine è 4:1 con una ricorrenza familiare più evidente per la linea materna (tabella 2). I fratelli di un individuo affetto da tale malattia hanno un rischio 30 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. La SIP si associa ad alcune sindromi (Smith-Lemli-Opitz e Cornelia de Lange) e anomalie cromosomiche (trisomia parziale del 9 e del 13, monosomia parziale del 18 e traslocazione dell'8 e del 17) e ne è stata ipotizzata una trasmissione autosomica dominante. È considerata un esempio di ereditarietà multifattoriale con una diversa soglia di vulnerabilità per i due sessi, avendo il sesso femminile una soglia più elevata perché si determini la malattia. Sono stati individuati alcuni loci di suscettibilità sui cromosomi 16p12-p13, 16q24, 11q14-q22 e Xq23. La diagnosi è, come noto, clinico-strumentale e l'approccio genetico ha un puro valore speculativo.

Poliposi intestinali

È un gruppo di rare malattie ereditarie, a elevata morbilità e a forte rischio di

degenerazione neoplastica in età adulta. La forma più frequente (1/10.000) è la poliposi adenomatosa familiare (PAF), autosomica dominante con 20-30% di mutazioni *ex novo* del gene *APC* (5q21) che controlla la replicazione cellulare e la crescita tumorale [17]. Le mutazioni del gene *APC* hanno una penetranza del 100% nella PAF e sono disponibili metodiche commerciali che ne consentono l'identificazione. Il test è in grado di individuare il gene mutato, nei soggetti affetti, nell'80% dei nuclei familiari. La comparsa degli adenomi si ha mediamente attorno ai 16 anni, e il test genetico per *APC* è raccomandato nei bambini a rischio familiare già dai 10-11 anni di età. La positività del test indica la necessità di una stretta sorveglianza endoscopica, già dai 16-18 anni, per cogliere la prima comparsa degli adenomi e procedere alla colectomia preventiva.

Commento

Ecco qualche considerazione su questa prima sintesi delle conoscenze genetiche che riteniamo possano essere "alla portata" del pediatra e debbano far parte del suo bagaglio "minimo" di informazioni sulle più comuni malattie intestinali. La MC è senz'altro la condizione più nota, la più frequente e quella che sta dando più soddisfazioni in termini di applicazioni pratiche. L'assetto HLA non esaurisce certamente tutta la "genetica della celiachia", ma consente di focalizzarci su chi è predisposto, di escludere chi non c'entra e ci aiuta a concludere alcune diagnosi senza biopsia. Quanto sappiamo sulla genetica delle MICI non ci è ancora molto utile nel quotidiano, ma ci sono grandi attese sulle future possibilità di chiarire la patogenesi, di differenziare le diverse forme cliniche, di valutare il rischio di malattia e, magari, d'individualizzare i percorsi terapeutici. Per alcune malattie più rare e impegnative come le disgangliosi, le poliposi familiari e alcune gravi forme di diarrea congenita, una più esauriente consulenza genetica è, naturalmente, l'obiettivo rilevante. I disturbi funzionali, afflitti da ricorrenti assestamenti classificativi, sfuggono, al momento, a un solido inquadramento genetico. ♦

Bibliografia

- [1] Roath MC, Di Palma JA. Genetics in Gastroenterology: what you need to know, part 1. Consultant 2012;52:99-105.
- [2] Idem. Genetics in Gastroenterology: what you need to know, part 2. Consultant 2012;52:185-95.
- [3] Tello-Ruiz MK, Walsh EC, Rioux JD. Gastroenterologic and Hepatic Diseases. In: Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5965/>.
- [4] Trynka G, Wijmenga C, van Heel DA. A genetic perspective on coeliac disease. Trends Mol Med 2010;16(11):537-50. doi: 10.1016/j.molmed.2010.09.003.
- [5] Griffiths AM, Hugot JP. Crohn's Disease. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, et al. Walker's Pediatric Gastrointestinal Diseases. People's Medical Publishing House - USA Shelton, CT, 2008:519-4.
- [6] Croft NM. Ulcerative and indeterminate colitis. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, et al. Walker's Pediatric Gastrointestinal Diseases. People's Medical Publishing House - USA Shelton, CT, 2008:545-57.
- [7] Glick SR, Carvalho RS. Inflammatory bowel disease. Pediatr Rev 2011;32(1):14-25. doi: 10.1542/pir.32-1-1.
- [8] Henderson P, van Limbergen JE, Wilson DC, et al. Genetics of childhood-onset inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2011;17(1):346-61. doi: 10.1002/ibd.21283.
- [9] MacDermott RP, Rutgeerts P, Grover S. 6-mercaptopurine (6-MP) metabolite monitoring and TPMT testing in the treatment of inflammatory bowel disease with 6-MP or azathioprine. UpToDate, 21 agosto 2012.
- [10] Robayo-Torres CC, Nichols BL. Molecular differentiation of congenital lactase deficiency from adult-type hypolactasia. Nutr Rev 2007;65(2):95-8.
- [11] Canani RB, Terrin G. Recent progress in congenital diarrheal disorders. Curr Gastroenterol Rep 2011;13(3):257-64. doi: 10.1007/s11894-011-0188-6.
- [12] Oshima T, Toyoshima F, Nakajima S, et al. Genetic factors for functional dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol 2011;26 (Suppl 3):83-7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06639.x.
- [13] Saito YA. The role of genetics in IBS. Gastroenterol Clin North Am 2011;40(1):45-67. doi: 10.1016/j.gtc.2010.12.011.
- [14] Orenstein SR, Shalaby TM, Barmada MM, Withcomb DC. Genetics of gastroesophageal reflux disease: a review. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;34(6):506-10.
- [15] Panza E, Knowles CH, Graziano C, et al. Genetics of human enteric neuropathies. Prog Neurobiol 2012;96:176-89. doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.01.001.
- [16] Panteli C. New insights into the pathogenesis of infantile pyloric stenosis. Pediatr Surg Int 2009;25(12):1043-52.
- [17] Barnard J. Screening and surveillance recommendations for pediatric gastrointestinal polyposis syndromes. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48 (Suppl 2):S75-8. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181a15ae8.