

Hirschsprungs sjukdom – ovanlig medfödd tarmsjukdom

Nya operationsmetoder och principer för behandling av postoperativa besvär



ROLF CHRISTOFFERSON, docent, överläkare
rolf.christofferson@kbh.uu.se
LISELOTTE ZETTERLIND, barnsjuk-sköterska, ano- och uroterapeut
KERSTIN LINDBLAD, barnsjuk-

sköterska, ano- och uroterapeut
ELISABET GUSTAFSON, överläkare; samtliga barnkirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

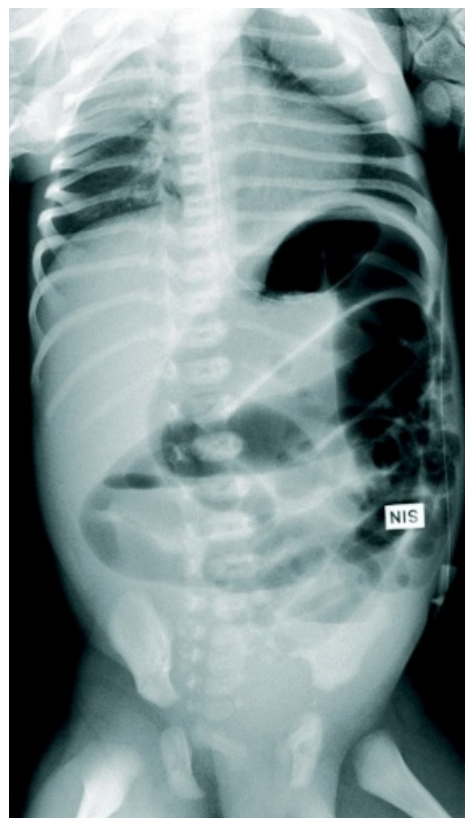
Hirschsprungs sjukdom (HD, aganglionos, megacolon congenitum, ICD-kod Q43.1) är en av de vanligaste orsakerna till uppblåst buk, gallfärgade kräkningar och försenad mekoniumavgång hos nyfödda barn. År 2004 föddes 101 108 barn i Sverige. Av dessa hade 21 sjukdomen [1], vilket ger en incidens på 1/5 000 levande födda i Sverige. Hirschsprungs sjukdom är ungefär fyra gånger vanligare hos pojkar än hos flickor (Fakta 1).

Störning av det enteriska nervsystemets anläggning

Hirschsprungs sjukdom orsakas av defekt innervation av den aborala tarmen. De enteriska neuronala stamcellerna migrerar normalt från neurallisten längs embryots urtarm under fjärde till sjunde veckan efter befruktningen. Migrationen sker i aboral riktning. Om stamcellernas tillväxt, migration, differentiering eller överlevnad störs kommer enteriska ganglier att saknas mellan tarmens muskellager och i submukosan från rektum längs en varierande sträcka i oral riktning [2]. De enteriska ganglierna medierar normalt peristaltisk relaxation av tarmen närmast aboralt genom frisättning av kväveoxid till de glatta muskelcellerna. Vid Hirschsprungs sjukdom bortfaller denna relaxation, och det aganglionära segmentet står kontraherat utan peristaltik, medan den normalt innerverade tarmen oralt dilateras och obehandlad kan bilda en väggförtjockad megakolon. Oftast omfattar sjukdomen rektum och aborala sigmoideum (klassisk HD, 80 procent av fallen), men även vänsterkolon (långsegment-HD, ca 10 procent), hela kolon (total kolonaganglionos, TCA, ca 8 procent) och till och med hela tunntarmen kan vara engagerad (total intestinal aganglionos, TIA, 2–3 procent).

Genetisk och molekylär bakgrund

De flesta barn med Hirschsprungs sjukdom är fullgångna och i övrigt friska. År föräldrar och syskon friska kallas sjukdomen incidentell HD (70 procent). Det finns även familjär HD (ca 18 procent), som är autosomalt dominant med varierande penetrans. Om modern har sjukdomen har en eventuell son ca 33 procents risk och en dotter 9 procents risk att få den. Vid syn-



Figur 1. Buköversikt hos en fullgångna pojke med Hirschsprungs sjukdom. Barnet remitterades vid 3 dygns ålder med frågeställningen kolonatresi på grund av uppblåst buk, gallfärgade kräkningar och utebliven mekoniumavgång. Bilden visar lätt dilaterade tunntarmsslyngor och uttalad dilatation av tjocktarmen, medan rektum är gastom – som vid lågt tarmhinder. Pojken spolades med gott utbyte av mekonium och klinisk förbättring. Han befanns ha klassisk HD.

dromal HD (ca 12 procent) ses även andra sjukdomar eller missbildningar, bl a andra neuralliststörningar som multipel endokrin neoplasia eller Ondines syndrom. Av syndromen är Downs syndrom vanligast och ses hos ca 10 procent av barnen med HD, vilket är en klar överrepresentation. Vid incidentell, klassisk HD är risken för upprepning hos ett kommande syskon empiriskt ca 5 procent och vid långsegment-HD ca 20 procent [3]. Mer än tre fjärdedelar av barnen med långsegment-HD och hälften av de familjära formerna av HD uppvisar mutationer i RET-genen, men även mutationer i nio andra kända gener har påvisats [2]. Vid långsegment-HD, syndromal HD och

SAMMANFATTAT

Varje år föds det ca 20 barn med Hirschsprungs sjukdom i Sverige.

Den kirurgiska principen är att resekera det aganglionära tarmsegmentet.

Transanal »pull-through« i en seans i nyföddhetsperioden har successivt ersatt treseansförfarandet. Metoden är lika säker och ger lika god tarmfunktion vid uppföljning.

Enterokolit, avföringsläckage och obstruktiva besvär förekommer fortfarande postoperativt. Natriumkromoglikat, anläggning av appendikostomi för antegrada lavenang respektive injektioner

av botulinumtoxin A i inre analsfinktern är metoder som utvecklats mot dessa besvär.

Experimentella data talar för att enteriska neuronala stamceller kan mogna ut till enteriska neuron, vilket kan bli en framtida behandlingsmetod. **Eftersom Hirschsprungs sjukdom** är så ovanlig finns det behov av dels ett nationellt vårdprogram, dels att registret för spädbarnskirurgi etableras som ett nationellt kvalitetsregister för monitorering och för prospektiva, randomiserade studier av nya behandlingsmetoder.

familjär HD bör familjen och senare även patienten erbjudas genetisk rådgivning.

Klinisk handläggning

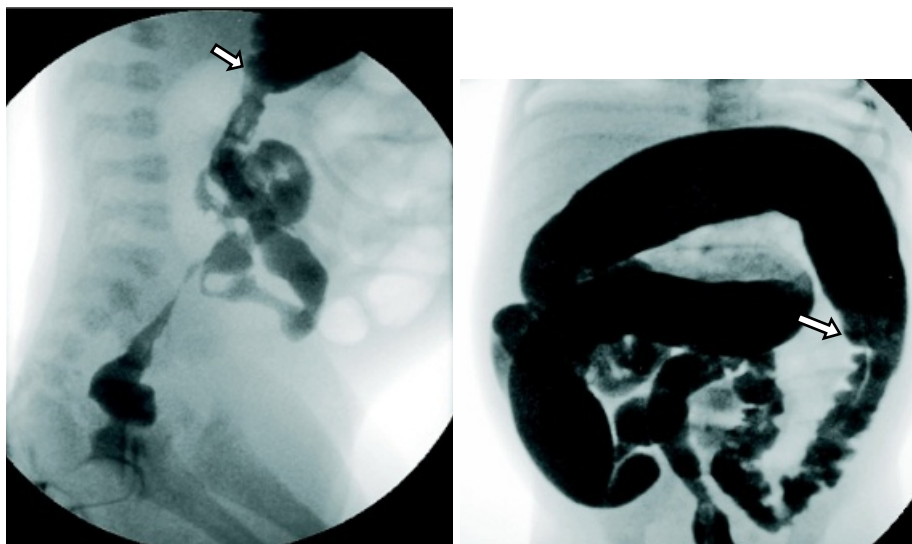
Ett friskt fullgånget barn ska ha mekoniumavgång inom det första (95 procent) eller det andra (100 procent) levnadsdygnet [4]. Vid Hirschsprungs sjukdom är mekoniumavgången vanligen försenad, buken distenderas och barnet kräks gallfärgat, som vid passagehinder. Vid rektalpalpation kan det spruta mekonium. En vanlig buköversikt kan ofta skilja mellan ett tunntarmshinder och ett kolonhinder, som Hirschsprungs sjukdom (Figur 1), men kolonröntgenundersökning kan bli nödvändig. På misstanke om Hirschsprungs sjukdom bör en grov rektalsond föras upp mot sigmoideum för evakuering av gas och mekonium och för upprepade spolningar med koksalt. Vid klassisk HD förbättras då barnets allmäntillstånd, och buken blir mindre spänd. Om mekonium är segt kan cystisk fibros övervägas. Vid misstanke om HD bör fortsatt utredning och behandling göras vid centra med erfarenhet av detta.

Efter diagnos (se nedan) får föräldrarna lära sig att spola barnets tarm med fysiologisk koksaltlösning via sond 2–4 gånger per dygn, beroende på utbytet. Barnet kan antingen skrivas ut till hemmet med fortsatta spolningar och planeras för elektiv resektion av det aganglionära segmentet inom några veckor eller opereras primärt. Hos de barn där spolningar inte häver tarmhindret, barn med enterokolit och prematurt födda barn bör laparotomi med peroperativa fryssnitt övervägas och en dubbelpipig stomi anläggas på den mest aborala ganglioförande tarmen. Om ingreppet måste utföras på jourtid utan tillgång till fryssnitt är det minst osäkra att anlägga en dubbelpipig stomi på höger kolonflexur. Det är då viktigt att peroperativa tarmväggsbiopsier tas från olika delar av kolon och tunntarm för senare diagnostik.

Diagnostik

Diagnosen Hirschsprungs sjukdom ställs genom avsaknad av submukösa ganglier i rektala sugbiopsier. Ofta ses samtidig förekomst av acetylkolinesteraspositiva, hypertrofiska axoner [5]. Bedömningen av rektala sugbiopsier kräver erfarenhet, eftersom andelen submukosa ofta är liten. Tolkningen försvåras också vid prematuritet. Även peroperativa fryssnitt kan vara svårtolkade, varför utredningen bör ske vid centra med vana av sjukdomen. Även vid fall av uttalad förstoppning och försämrad tillväxt efter nyföddhetsperioden kan det vara motiverat att ta rektala sugbiopsier. Det är dock få fall som upptäcks efter nyföddhetsperioden, mindre än 10 procent.

Anorektal manometri visar avsaknad av normal relaxation, »inhibitionsreflex», i interna analsfinktern vid samtidig distension av rektum med ballong. Manometri kan användas som screeningmetod vid förstoppning, eftersom den är enkel och smärtfri, men kräver erfarenhet för att undvika falskt positiva och falskt negativa resultat [5]. När rektala sugbiopsier visat att Hirschsprungs sjukdom föreligger bör kolonröntgen utföras, helst utan förberedelser och med cinefilmning under påfyllna-

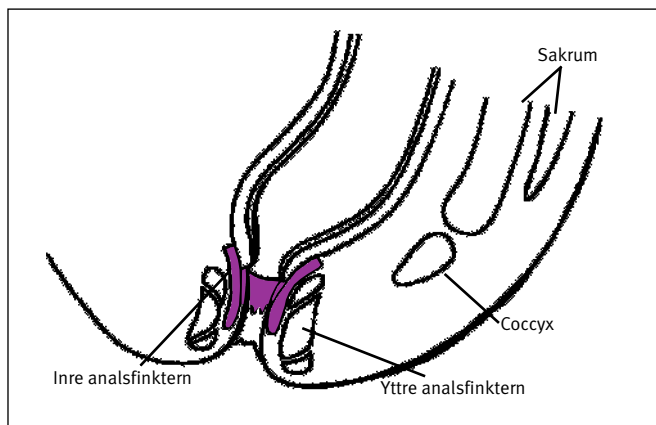


Figur 2. Till vänster: Cineanradiografi, dvs kolonröntgen med videofilmning under påfyllnad av kontrast, sidoläge. Fullgånget pojke där spolningar inte kunde häva tarmhindret. Den aganglionära tarmen står kontraherad, och övergångszonen (pil) mellan kontraherad och dilaterad tarm verkar ligga oralt om sigmoideum. Till höger: Frontalbild där den radiologiska övergångszonen (pil) nu ses ligga på colon descendens, dvs långsegment-HD. Orala kolon är klart vidgad. Peroperativa fryssnitt visade att den mest aborala ganglioförande tarmen faktiskt var vid vänster flexur. En stomi lades för att häva tarmhindret och minska dilatationen av orala kolon.

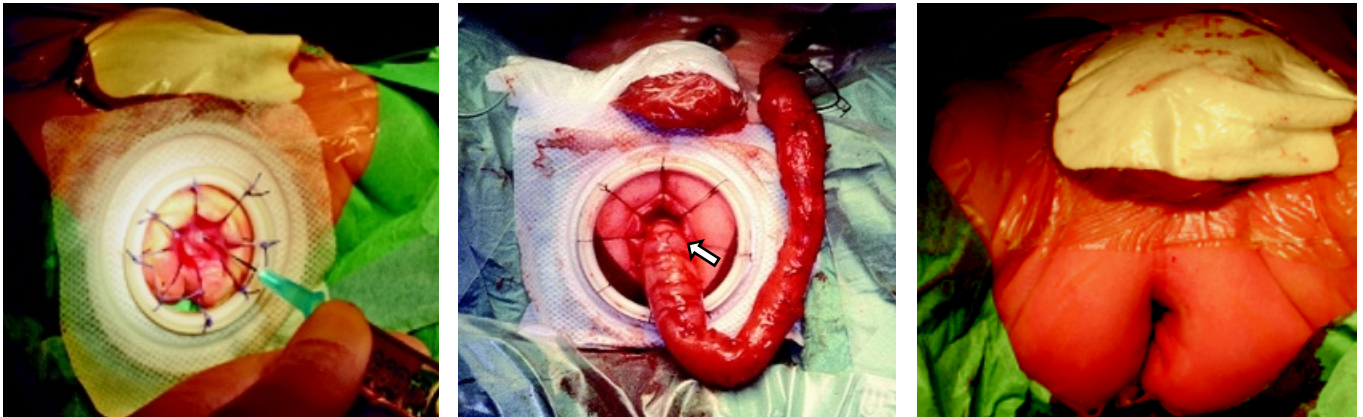
FAKTA 1

Hirschsprungs sjukdom

- 1/5 000 levande födda (pojkar/flickor: 4/1) drabbas.
- Normala enteriska ganglier saknas i rektum och varierande sträcka oralt. Det föreligger ett ökat antal acetylkolinesteraspositiva nervfibrer.
- Den normala rektoanala inhibitionsreflexen saknas.
- Vanligaste orsak till lågt tarmhinder neonatalt.
- Mekoniumavgång >24 timmar efter födseln.
- 10–20 procent har andra missbildningar eller sjukdomar, framför allt Downs syndrom.



Figur 3. Principskiss efter transanal endorektal pull-through med koloanal anastomos och en kort, ej kluven, muskelkuff enligt Rintala [9], en modifikation av De la Torres ursprungliga metod [8]. Efter dissektion och resektion av det aganglionära segmentet transanalt bekräftas att gangliocellsförande tarm nåtts med fryssnitt, och den koloanala anastomosen sys för hand. Endast den inre sfinktern av den aganglionära tarmen (vinrött) blir kvar.



Figur 4. Transanal endorektal pull-through. Till vänster: Anorektum exponeras genom hållsuturer i en stomiplatta. En adrenalinlösning injiceras submuköst för att underlätta endorektal dissektion. Mitten: Efter att ha passerat sfinkterkomplexet följer en tarmnära dissektion på fullväggstarm. En förvånande stor del av vänsterkolon kan mobiliseras transanalt. Övergångszonen är här svår att se efter spolningarna, men ett ca 10 cm segment ganglieförande tarm resekeras, då det är förtjockat och dilaterat. Ett fryssnitt tas vid den önskade nivån för resektionen (pil). Till höger: När hållsuturna släpps internaliseras den koloanala anastomoserna.

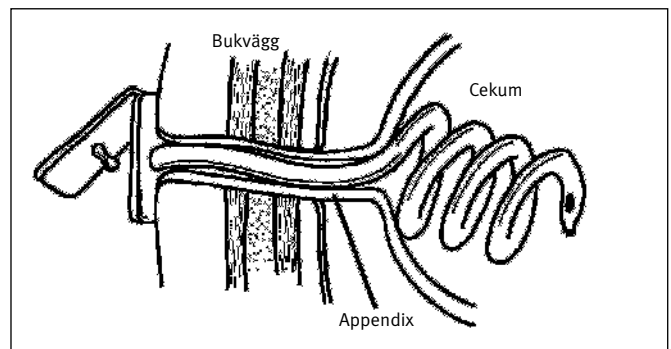
den av kontrast. Kolonröntgen är i sig inte diagnostisk för HD men kan i två tredjedelar av fallen [5] påvisa en övergångszon, dvs kaliberväxling mellan aganglionär (kontraherad) och ganglieförande (normal eller dilaterad) tarm (Figur 2). Den radiologiska övergångszonen är inte alltid identisk med den mikroskopiska utan underskattar ofta det aganglionära segmentets längd. Om ingen radiologisk övergångszon påvisas kan det bero på att tarmen inte hunnit dilatera sig tack vare effektiv spolning eller – vilket alltid bör misstänkas – på långsegment-HD eller TCA.

Kirurgiska metoder

Tidigare var ett treseansförfarande vanligt: först en stomi anlagd på aboral ganglieförande tarm, sedan resektion av det aganglionära segmentet följt av stominedläggning. De senaste två decennierna har transanal endorektal »pull-through« i en seans i nyföddhetsperioden kommit att dominera (Figur 3). Fördelarna med metoden är att laparotomi och avlastande stomi vanligen inte behövs, att ingreppet inte lämnar några ärr, att dissektion av rektum anses lättare på spädbarn än på äldre barn, att vårdtiden är kort, att ingreppet verkar lika säkert som ett två- eller treseansförfarande och att det ger likvärdiga behandlingsresultat [6]. Operationen sker under infektionsprofylax. Om kolonröntgen visat klassisk HD görs en transanal pull-through direkt. Om ingen säker övergångszon påvisats kan ändå ofta en större laparotomi undvikas genom att via ett litet subumbilikalt snitt ta en sigmoideumbiopsi för fryssnitt [7]. Om gangliceller inte kan påvisas i denna biopsi bör laparotomi eller laparoskopi utföras med fryssnitt för att identifiera den mest aborala ganglieförande tarmen.

Transanal endorektal pull-through

Vid transanal pull-through [8, 9] kan anorektum exponeras med hjälp av hållsuturer runt en stomiplattering (Figur 4). Dissektionen mellan anorektums muskeltör och submukosa underlättas om en adrenalinlösning injiceras submuköst. Detta minskar dessutom blödningen. Den submukösa dissektionen påbörjas 0,5–1 cm ovan linea dentata och fortsätter oralt till dess att muskeltör börjar prolagera som tecken på att sfinkterkomplexet passerats. Då delas muskeltör, vanligen 3–4 cm från linea dentata, och dissektionsplanet blir nu mellan tarmväggen och den endorektala fascian. Dissektionen bör vara tarmnära för att undvika skador på autonoma nerver (till



Figur 5. Appendikocekestomi med kvarliggande Chaitkateter (»knapp«) för antegrada kontinenslämang. Katetern förs in via appendix och dess ände bildar en spiral i cekum efter borttagande av ledaren. Spiralen håller katetern på plats. Knappen byts årligen.

urinblåsan och genitalia), uretärerna och vasa deferentes. Vanligen kan upp till hela sigmoideum mobiliseras transanalt tack vare att tarmen har god intramural cirkulation (Figur 4). Identifieras en övergångszon avslutas dissektionen när den mest dilaterade orala tarmen nåtts, vanligen ca 5–10 cm oralt om övergångszonen. Den aganglionära tarmen bör alltså resekeras med marginal, eftersom övergångszonen inte är en fix punkt utan kan ha olika utbredning runt tarmens omkrets. Dessutom är en dilaterad och förtjockad tarm inte lämplig för anal anastomos. Nu tas fryssnitt från den utvalda nivån för att bekräfta att tarmen är ganglieförande. Om fryssnittet visar förekomst av gangliceller görs den koloanala anastomoserna med resorberbar sutur. När hållsuturerna runt stomiplattan släpps kommer anastomoserna att internaliseras (Figur 4).

Postoperativt får barnet amma så fort det vill. Oftast räcker sakralbedövningen och peroralt paracetamol som postoperativ smärtlindring. Urinblåsekatetern dras dagen efter operationen. Den postoperativa vårdtiden är vanligen 2–3 dygn. Avföringen är till en början lös och frekvent men brukar normaliseras över tiden. Ett perianalt blöjeksem uppstår hos en tredjedel av barnen men kan dämpas med stomipasta.

Uppföljning efter pull-through

Patienterna får ett återbesök 2–3 veckor postoperativt. Efter som det inte är ovanligt med postoperativ svullnad i den kolo-

anala anstomosen gör vi en kalibrering med Hegarstift. Om anastomosen är trång (anus tar normalt Hegar 12 hos ett fullgånget barn) får familjen med sig Hegarstift för dagliga sonderingar. Stiftstorleken ökas med 1 mm per vecka till nästa återbesök efter en månad. Härfter brukar vi se patienten efter tre och sex månader. Om patienten har besvär behövs tätare uppföljning, annars kan återbesöken glesas ut till årligen, följt av telefonkontakt med aoterapeut.

Handläggning av långsegment-HD, TCA och TIA

Längden på det aganglionära segmentet måste i fall av långsegment-HD, TCA och TIA kartläggas genom laparotomi eller laparoskopi med fryssnitt. Vid långsegment-HD kan vanligen en pull-through göras, med eller utan föregående stomi. Vid TCA brukar en dubbelpipig stomi läggas på den mest aborala ganglieförande tarmen, och senare utförs kolonresektion följt av ileoanal anastomos med eller utan en J-pouch. Total intestinal aganglionos är ett potentiellt livshotande tillstånd. Bilden liknar den vid korta tarmens syndrom, och patienterna är vanligtvis beroende av åtminstone partiell parenteral nutrition. Sjukligheten och dödligheten vid TCA orsakas av återkommande sepsisepisoder med translokerade tarmbakterier eller hudbakterier från den venösa accessen. På sikt är tunntarmstransplantation det enda behandlingsalternativet vid TIA.

Resultat efter resektion

Behandlingsresultaten är sannolikt likvärdiga mellan de i dag förekommande operationsmetoderna Duhamel, Soave, Swenson och transanal endorektal pull-through. Tyvärr är det svårt att jämföra olika rapporter beroende på varierande definitioner av enterokolit, avföringsläckage (soiling), obstruktiva besvär (förstoppning) och olika uppföljningstider [10].

Vid jämförelse mellan Duhamels metod (med laparotomi) och transanal endorektal pull-through uppvisade den senare högre incidens av postoperativ enterokolit och svullnad i anastomosen men likartad funktion vid 20 års ålder [11]. Obstruktiva besvär och avföringsläckage förefaller att minska under puberteten [10, 12], men orsakerna till detta är inte kända. För att minska det lidande dessa besvär innebär för patienten och dess familj anser vi att barn med Hirschsprungs sjukdom bör följas fram till vuxen ålder av ett särskilt avdelat team.

Enterokolit orsakar dödligheten

Enterokolit drabbar ca 15–30 procent av barnen med Hirsch-

FAKTA 2. HD-associerad enterokolit

Symtom

- Explosiva, illaluktande diarréer
- Distenderad buk
- Feber, slöhet, kräkningar, sepsis

Behandling

- Evakuering av tarminnehåll

med grov rektalsond och spolning med fysiologisk koksaltlösning

- Uppvätskning och elektrolyttillförsel
- Antibiotika, t ex sulfametoaxazol–trimetoprim + metronidazol

sprungs sjukdom, även efter resektion av det aganglionära segmentet, men incidensen minskar med stigande ålder [12]. Barn med Hirschsprungs sjukdom och Downs syndrom samt barn med långsegment-HD har ökad risk för enterokolit, likaså barn med obstruktiva besvär. Det är viktigt att ha enterokolit som differentialdiagnos vid sepsis hos ett spädbarn, eftersom enterokolit är debutsymtom hos 14 procent av barnen med HD. Enterokolit kan snabbt utveckla sig till livshotande sepsis med multiorgansvikt (Fakta 2).

Patogenesis är oklar, men minskad produktion av mucin och IgA i tarmen har påvisats. Ibland förekommer växt av *Clostridium difficile* i avföringen, men sällan påvisbart toxin. I en musmodell där bara den ena splicingvarianten av RET-genen uttrycktes utvecklade mössen klassisk HD och uppvisade färre peyerska plack i tarmen [13]. Samma gen som styr de enterala stamcellernas migration och differentiering styr alltså även anläggandet av tarmens immunförsvar, vilket kan vara en förklaring till varför enterokolit kan uppträda även efter resektion av det aganglionära segmentet vid HD.

Vid enterokolit bör i första hand tarminnehållet evakueras genom spolningar flera gånger per dygn med en grov sond. Vid allmänpåverkan, feber och stegrade inflammationsmarkörer bör även antibiotika ges med inriktning mot aeroba och anaeroba tarmbakterier. Vätske- och elektrolytförlusterna blir snabbt stora och kräver då intravenös substitution.

Om patienten inte svarar på konservativ behandling kan en stomi eller till och med akut kolonresektion bli livräddande. Amning verkar minska risken för enterokolit. Hos barn som har lös, illaluktande avföring och buksmärta utan feber kan en veckas behandling med metronidazol räcka. Oralt natriumkromoglikat anses minska HD-associerad enterokolit med två tredjedelar [14].

Avföringsläckage

Avföringsläckage (soiling) förekommer i varierande frekvens postoperativt. Frekvensen varierar med definitionen och patientens ålder men har angivits till 10 procent i en retrospektiv studie av 259 patienter [12]. Mekanismen är inte klarlagd, men läckaget beror sannolikt inte på sfinkterinsufficiens, eftersom kirurgin är sfinkterbevarande och alla barn med HD har sfinkterakalasi (oförmåga att sänka tonus i den interna analsfinktern). Sannolikt är orsaken multifaktoriell: dels obstruktiva besvär med ofullständig tömning och ackumulering i neorektum av avföring och slem, dels relativ mjölkintolerans, dvs läckaget minskar ofta om intaget av mjölk- och mjölkprodukter minskas. En kort kvarvarande kolon vid långsegment-HD kan också innebära lös avföring med läckage, som ibland kan minskas med bulkmedel och loperamid. Dessutom kan behandlingsföljsamhet vara ett problem, särskilt vid syndromal HD, eftersom barnen kan ha svårt att etablera regelbundna vanor, bejaka den gastrokologiska reflexen och defekationsreflexen samt avsätta tillräcklig tid för toalettbesök. Eftersom en tom rektum minskar risken för avföringsläckage är det viktigt att försöka få fullständig tömning, vilket ofta kräver lavemang.

Obstruktiva besvär

Postoperativa förstoppningsbesvär förekommer hos 5–50 procent av barnen [10]. I första hand ger vi då laktulos eller makrogol i effektiv dos (som ofta blir högre än den som anges i Fass). Dessa bör alltid kompletteras med lavemang med rektalsond under kortare eller längre period. När lavemang är svårt att genomföra kan peroralt natriumpikosulfat vara ett alternativ. Vi har inte sett några biverkningar trots höga doser under lång tid. Även behandling med kvävemonoxid i form av perianalt applicerad glyceryltrinitratsalva kan övervägas för relaxation av analsfinktern i samband med avföring, men tyvärr får barn ofta besvär med huvudvärk.

I andra hand kommer flera alternativ, som även går att kombinera. Alternativen är dorsal rektal myektomi (DRM), botulinumtoxin A-injektion i interna sfinktern och appendikostomi. Vid dorsal rektal myektomi excideras en ca 1 cm bred och 5–6 cm lång remsa av anorektums tarmväggsmuskulatur dorsalt, ovanför sfinkterkomplexet, oftast via en bakre sagittal incision. Syftet är att minska tonus i den akalatiska sfinktern, och ungefär hälften av patienterna förbättras [15]. Injektion av

botulinumtoxin A [16] innebär att 15–50 E botulinumtoxin injiceras på två eller fler ställen i interna analsfinktern på vaken (helst) eller sövd patient, beroende på ålder och samverkan. Uppemot tre fjärdedelar av patienterna får minskade obstruktiva besvär efter behandlingen [16], som dock måste upprepas omkring var tredje månad.

En appendikostomi är en cekostomi med appendix som förbindelse från huden till cekum och kan övervägas hos barn från ca 5 års ålder. Ingreppet görs vanligen laparoskopiskt. Antingen införs en kvarliggande sk Chaitkateter i appendix (Figur 5) eller så görs intermittenter kateterisering. Om patienten är appendektomerad kan katetern läggas in öppet, laparoskopiskt eller ultraljudsväglett även utan förbindelse, eftersom det med tiden bildas en bindvävsskida runt katetern. Till katetern – »knappen« som den kallas då det enda patienten ser är en 1 × 2 cm stor vit plastplatta strax till höger om naveln – går det att koppla en lavemangpåse för antegrada kolonlavemang. Appendikostomi brukar innebära ökning av autonomin, eftersom patienten ofta själv kan sköta sin tarmtömning [17]. Vanligen ges 300–750 ml vanligt kranvatten var till varannan dag, vilket brukar ge tarmtömning inom 15–30 minuter.

Framtiden

Eftersom Hirschsprungs sjukdom är så ovanlig finns behov att samordna utredning, behandling och uppföljning av barn med sjukdomen i Sverige, helst i form av ett nationellt vårdprogram. Det nuvarande registret för spädbarnskirurgi bör etableras som ett nationellt kvalitetsregister för monitorering och för prospektiva, randomiserade multicenterstudier av nya behandlingsmetoder. Resultaten vid olika operationsmetoder skulle då kunna jämföras, likaså effekterna av exempelvis enterokolitprofylax, dorsal rektal myektomi, intrasfinkteriska botulinumtoxininjektioner och appendikostomi men även av nyare metoder som sakral nervstimulering.

Behandlingsmässigt vore idealet att kunna göra den aganglionära tarmen ganglieförande. Försök har visat att det går att isolera enteriska stamceller från ganglieförande tarm hos patienter med Hirschsprungs sjukdom och att dessa celler differentierar till neuron och gliaceller när de sås ut på baktarms-explantat från mus in vitro [18].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. <http://www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistik.amne/Missbildningar/missbildning.htm>
2. Heanue TA, Pachnis V. Enteric nervous system development and Hirschsprung's disease: advances in genetic and stem cell studies. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8:466-79.
3. OMIM. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=142623>
4. Clark DA. Times of first void and first stool in 500 newborns. *Pediatrics.* 1977;60:457.
5. de Lorig F, Kremer LC, Reitsma JB, Benning MA. Diagnostic tests in Hirschsprung disease: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:496-505.
6. Langer JC, Durrant AC, de la Torre L, Teitelbaum DH, Minkes RK, Catty MG, et al. One-stage transanal Soave pullthrough for Hirschsprung disease – a multicenter experience with 141 children. *Ann Surg.* 2003;238:569-76.
7. Sauer CJ, Langer JC, Wales PW. The versatility of the umbilical incision in the management of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 2005;40:385-9.
8. de la Torre-Monragón L, Ortega-Salgado JA. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1998;33(8):1283-6.
9. Rintala RJ. Transanal coloanal pull-through with a short muscular cuff for classic Hirschsprung's disease. *Eur J Pediatr Surg.* 2003;13(3):181-6.
10. Dasgupta R, Langer JC. Evaluation and management of persistent problems after surgery for Hirschsprung disease in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(1):13-9.
11. Minford JL, Ram A, Turnock RR, Lamont GL, Kenny SE, Rintala RJ, et al. Comparison of functional outcomes of Duhamel and transanal endorectal coloanal anastomosis for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 2004;39:161-5.
12. Menezes M, Corbally M, Puri P. Long-term results of bowel function after treatment for Hirschsprung's disease: a 29-year review. *Pediatr Surg Int.* 2006;22(12):987-90.
13. Veiga-Fernandes H, Coles MC, Foster KE, Patel A, Williams A, Natarajan D, et al. Tyrosine kinase receptor RET is a key regulator of Peyer's patch organogenesis. *Nature.* 2007;446:547-51.
14. Rintala RJ, Lindahl H. Sodium cromoglycate in the management of chronic or recurrent enterocolitis in patients with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 2001;36:1032-5.
15. Wildhaber BE, Pakarinen M, Rintala RJ, Coran AG, Teitelbaum DH. Posterior myotomy/myectomy for persistent stooling problems in Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 2004;39:920-6.
16. Minkes RK, Langer JC. A prospective study of botulinum toxin for internal anal sphincter hypertonicity in children with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 2000;35:1733-6.
17. Langer JC. Persistent obstructive symptoms after surgery for Hirschsprung's disease: development of a diagnostic and therapeutic algorithm. *J Pediatr Surg.* 2004;39:1458-62.
18. Almond S, Lindley RM, Kenny SE, Connell MG, Edgar DH. Characterization and transplantation of enteric nervous system progenitor cells. *Gut.* 2007;56:489-96.