

Hirschsprung disease clinical features, diagnosis and treatment: literature review

Geistė Tubutytė¹

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Background. Hirschsprung disease is a common cause of neonatal and infantile colon obstruction, caused by the failed migration of colonic ganglion cells during gestation. Despite emerging new investigative and treatment methods the mortality of this disease remains high. There is a lack of systematic information about diagnostics and management of Hirschsprung disease.

Aim of the study. To review and summarize the latest information about clinical manifestation, diagnostics and treatment of Hirschsprung disease.

Materials and methods. The search of literature was conducted in the international database PubMed. Keywords such as „Hirschsprung disease“, „treatment“, „diagnosis“ and their combinations were used. 324 articles were ruled out due to their title and abstract non-compliance to our subject. 44 articles published in English language in the period of 1994-2021 were included to this review.

Results. Delayed passage of meconium, abdominal distention and bilious vomiting are the main symptoms of Hirschsprung disease during neonatal period. Suction rectal biopsy as one of the diagnostic instruments is less invasive and can be performed in the outpatient setting compared to the full – thickness biopsy. Available surgical methods include minimally invasive transanal and laparoscopic techniques.

Conclusions. The clinical manifestation of Hirschsprung disease varies between neonatal intestinal obstruction to chronic progressive constipation in older children. Such diagnostic methods as contrast enema and anorectal manometry can be used for patient screening yet for the confirmation of the diagnosis of Hirschsprung disease histological examination of rectal biopsy is required. Surgery at the moment is the only way to treat this disease.

Keywords: Hirschsprung disease, suction rectal biopsy, anorectal manometry.

Hiršprungo ligos klinikinė išraiška, diagnostika ir gydymas: literatūros apžvalga

Geistė Tubutytė¹

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Hiršprungo liga yra dažna naujagimių ir kūdikių storio žarnos obstrukcijos priežastis, nulemta sutrikusios ganglinių ląstelių migracijos vaisiaus gestacijos metu. Nepaisant atsirandančių naujų tyrimo ir gydymo metodų, šios ligos mirtingumas išlieka didelis. Trūksta sistemingos informacijos apie Hiršprungo ligos diagnostiką ir valdymą.

Tikslas. Apžvelgti ir pateikti naujausią apibendrintą informaciją apie Hiršprungo ligos klinikinį pasireiškimą, diagnostiką ir gydymo metodus.

Metodai. Literatūros paieška atlikta tarptautinėje duomenų bazėje PubMed. Naudoti raktiniai žodžiai „Hirschsprung disease“, „diagnosis“, „treatment“ ir jų kombinacijos. Pagal pavadinimą ir santrauką atmesti 324 straipsniai, neatitinkę paieškos temos. Į literatūros apžvalgą įtraukti 44 straipsniai anglų kalba, publikuoti 1994 – 2021 metais.

Rezultatai. Vėluojantis mekonijaus išsiskyrimas, pilvo pūtimas ir vėmimas tulžimi yra pagrindiniai Hiršprungo ligos simptomai naujagimiui. Siurbiamoji tiesiosios žarnos biopsija, kaip vienas iš ligos diagnostinių metodų, yra mažiau invazyvi nei viso storio tiesiosios žarnos biopsija ir gali būti atliekama ambulatorinėmis sąlygomis. Galimi chirurginiai metodai apima minimaliai invazinius transanalinius ir laparoskopinius būdus.

Išvados. Hiršprungo ligos klinikinis pasireiškimas varijuoja nuo naujagimių žarnos nepraeinamumo iki lėtinio progresuojančio vidurių užkietėjimo vyresniems vaikams. Tokie diagnostiniai metodai, kaip kontrastinė klizma ir anorektalinė manometrija gali būti pasitelkti pacientų atrankai, tačiau Hiršprungo ligos diagnozės patvirtinimui reikalingas histologinis tiesiosios žarnos bioptato ištyrimas. Operacinis gydymas šiuo metu yra vienintelis šios ligos gydymo būdas.

Raktažodžiai: Hiršprungo liga, siurbiamoji tiesiosios žarnos biopsija, anorektalinė manometrija.

1. Įvadas

Hiršprungo liga (HL) yra įgimtas sutrikimas, pasireiškiantis ganglinių ląstelių nebuvimu tiesiojoje ir gaubtinėje žarnoje, dėl ko išsivysto funkcinė storosios žarnos obstrukcija [1]. Šią agangliozę sukelia nenormali neuroblastų, enterinės nervų sistemos ląstelių pirmtakų, migracija uodegine kryptimi iš nervinės skiauterės [2]. HL pasitaiko 1 iš 5000 naujagimių, dažniau vyriškos, nei moteriškos lyties (4:1) [3] ir paprastai pasireiškia per kelias dienas nuo gimimo sutrikusiu mekonijaus išsiskyrimu ir laipsnišku pilvo pūtimu [2]. HL yra dažniausia funkcinio žarnyno nepraeinamumo priežastis vaikams [4].

Hiršprungo liga klasifikuojama pagal aganglinės storosios žarnos dalies ilgį į itin trumpo segmento, trumpo segmento ir ilgo segmento Hiršprungo ligą [1]. Trumpo segmento HL apima tiesiąją ir riestinę žarną. Tai yra dažniausia forma, aptinkama 60-85% atvejų [5]. Itin trumpo segmento HL diagnostika yra sudėtinga, tačiau paprastai šis tipas apibrėžiamas kaip ganglinių ląstelių trūkumas 1-2 cm ilgio segmente [6]. Gali būti sudėtinga atskirti itin trumpo segmento Hiršprungo ligą nuo idiopatinės megacolon dėl labai nedidelio aganglinio ploto [6].

Ilgo segmento Hiršprungo liga dar skirstoma į ilgo segmento storosios žarnos agangliozę, visišką storosios žarnos agangliozę arba visišką storosios ir plonosios žarnos agangliozę [7]. Ilgo segmento storosios žarnos agangliožė apibrėžiama kaip ganglinių ląstelių trūkumas, besitęsiantis nuo tiesiosios žarnos iki skersinės žarnos lygio. Ši forma sudaro 10% visų HL atvejų. Visiškos storosios žarnos agangliožės pasireiškimo dažnis svyruoja nuo 3 iki 12% ir manoma, kad ši forma pasireiškia maždaug 1 iš 60 000 gyvų naujagimių [7, 8]. Visiška storosios ir plonosios žarnos agangliožė, dar vadinama

ekstensyviąja, tęsiasi dar toliau, užsibaigdama 30-50 cm atstumu už ileocekalinio vožtuvo ir sudaro maždaug 3-5% Hiršprungo ligos atvejų [7, 8].

Storosios žarnos pažeidimo mastas turi įtakos ne tik klinikiniam vaizdui bet ir prognozei bei gydymo galimybėms [8]. Nepaisant pažangos diagnostikos, chirurgijos ir medicininės priežiūros srityse, HL mirtingumas siekia nuo 2 iki 5% [2, 9].

Operacinis HL gydymas apima nenormaliai inervuotos žarnos rezekciją [10]. Nepaisant chirurginio gydymo, pooperaciniai žarnyno funkcijos defektai yra dažni, todėl pacientams reikalinga ilgalaikė priežiūra, apimanti ir suaugusiųjų priežiūrą [10]. Šiuo metu trūksta sistemingai parengtų gairių, padedančių priimti klinikinius sprendimus dėl HL, nors diagnostikos, gydymo ir slaugos būdų standartizavimas būtų akivaizdžiai naudingas pacientams.

2. Metodika

Literatūros paieška atlikta tarptautinėje duomenų bazėje PubMed. Naudoti raktiniai žodžiai „Hirschsprung disease“, „diagnosis“, „treatment“ ir jų kombinacijos. Pagal pavadinimą ir santrauką atmesti 324 straipsniai, neatitinkę paieškos temos. Į literatūros apžvalgą įtraukti 44 straipsniai anglų kalba, publikuoti 1994 – 2021 metais.

3. Rezultatai

3.1. Klinika

Hiršprungo ligos simptomai varijuoja nuo naujagimių žarnyno nepraeinamumo iki lėtinio progresuojančio vidurių užkietėjimo vyresniems vaikams [11, 12]. Dauguma HL atvejų (80-90%) yra nustatomi naujagimystės laikotarpiu [13, 14]. Anamnezėje esant uždelstam mekonijaus pasišalinimui (>24 val., bet

ypač >48 val. [15]) ir esant kitiems simptomams (pvz., maitinimo problemos, pilvo pūtimas, vėmimas (ypač tulžimi), vidurių užkietėjimas) turėtų kilti įtarimas dėl žarnyno nepraeinamumo, įskaitant ir HL. Atliktuose tyrimuose, uždelstas mekonijaus išsiskyrimas >24 val. buvo pastebėtas 59-70% [14, 16], o >48 val. – 38-53% [14, 16, 17] naujagimių su HL. Kiti simptomai buvo pilvo pūtimas (57-93%) ir vėmimas tulžimi (19-37%).

Jei HL diagnozė nustatoma vėliau vaikystėje, dažniausiai pasireiškiantys simptomai yra ilgalaikis vidurių užkietėjimas, pilvo pūtimas, vėmimas, nepakankamas vystymasis ir enterokolitas [13, 18]. HL tikimybė didėja pacientams, kuriems pasireiškia lėtinis vidurių užkietėjimas, nepasiduodantis gydymui daugiau kaip 6 mėnesius [19], ypač kai obstipacijos prasideda ankstyvame amžiuje (<12 mėnesių amžiaus), anamnezėje buvęs klizmavimas arba priklausomybė nuo žvakučių ir kai simptomai pasireiškia derinyje su nepaaiškinamu augimo sutrikimu [2].

Su Hiršprungo liga susijęs enterokolitas (HLEK) yra uždegiminė būklė, kurią gali sukelti žarnyno barjero, mikrobiotos ir (arba) imuninės funkcijos sutrikimai [20]. HLEK kartais yra Hiršprungo ligos simptomas (25%) [10] arba gali pasireikšti bet kuriuo ligos eigos metu (prieš arba po operacijos), o bendras dažnis yra 17-50% [21]. Jo ypatinga klinikinė reikšmė yra ta, kad jis gali sukelti rimtą sergamumą ir mirtingumą, jei diagnozė nepaisoma arba pavėluota [20, 21]. Klasikiniai HLEK požymiai ir simptomai yra pilvo pūtimas, karščiavimas, viduriavimas ir pilvo rentgenografijos metu stebimos išsiplėtusios žarnos kilpos [20]. Kadangi dauguma simptomų yra nespecifiniai, neseniai buvo pasiūlyta nauja balų sistema, siekiant sumažinti nepakankamą HLEK diagnozavimą [22]. HLEK paprastai gydomas

antibiotikais ir tiesiosios žarnos plovimu siekiant pašalinti išmatas iš distalinės žarnyno dalies [23]. Priešoperacinio HLEK rizika yra reikšmingai susijusi su įgimtais apsigimimais (pvz., širdies, virškinimo trakto, urogenitaliniais, neurologiniais) [21]. Keletas tyrimų rodo, kad išmatų mikrobiomo pokyčiai prisideda prie HLEK patogenezės [24, 25]. Tai patvirtina ir atliktas prospektyvinis, daugiacentris, atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas, rodantis, kad probiotikų vartojimas sumažina HLEK dažnį ir sunkumą [26].

3.2. Diagnostika

Pacientai, kuriems įtariama Hiršprungo liga turi būti nuodugnai ištirti. Galimi diagnostiniai testai apima kontrastinę klizmą (KK), anorektalinę manometriją (ARM), viso storio tiesiosios žarnos biopsiją (VSTŽB) bei siurbiamąją tiesiosios žarnos biopsiją (STŽB)[27]. Keletas tyrimų [28, 29] įvertino HL diagnostinių testų naudingumą. Jų išvados patvirtino, kad tiesiosios žarnos biopsija yra HL diagnozavimo aukso standartas, kurio didžiausias jautrumas – 93 %, o didžiausias specifiškumas – 98–99 %, atliekant siurbiamąją tiesiosios žarnos biopsiją, palyginti su viso storio biopsija (referencinis standartas). Po to seka anorektalinė manometrija (ARM), kurios jautrumas ir specifiškumas yra atitinkamai 87–91% ir 93–94%. Kontrastinės klizmos jautrumas ir specifiškumas yra mažiausi (atitinkamai 70–73% ir 83–90%) [28, 29].

3.2.1. Siurbiamoji tiesiosios žarnos biopsija

Siurbiamoji tiesiosios žarnos biopsija leidžia paimti mėginį iki pogleivio lygmens, lyginant su standartinėmis endoskopinėmis biopsijomis, kurios skirtos gleivinės mėginiams paimti [30]. Dar vienas STŽB pranašumas yra tas, kad šis tyrimas gali būti

atliekamas ambulatoriškai, nes tai laikoma neskausminga procedūra, be to, jos komplikacijų dažnis yra palyginti žemas [31]. Jei šiuo metodu paimami nepatenkinami mėginiai, reikalinga atlikti viso storio biopsiją taikant bendrąją nejautrą. Netinkami mėginiai dažniau pasitaiko vyresniems nei vienerių metų vaikams, galimai dėl sustorėjusios tiesiosios žarnos gleivinės [31].

Pažymėtina, kad neišnešiotų kūdikių žarnyno nervų sistema yra nesubrendusi, todėl biopsijos rezultatai gali būti klaidinantys [32]. Mažiems kūdikiams taip pat didesnė perforacijos ir sepsio rizika po tiesiosios žarnos biopsijos, todėl patartina palaukti, kol kūdikis sulauks maždaug 37 koreguotos nėštumo savaitės, prieš atliekant siurbiamąją tiesiosios žarnos biopsiją [32].

3.2.2. Anorektalinė manometrija

Anorektalinė manometrija gali būti naudojama kaip atrankinis HL tyrimas. ARM rekomenduojama vyresniems vaikams dėl patikimesnių rezultatų [33]. Normaliomis fiziologinėmis sąlygomis, vidinis išangės sfinkteris atsipalaiduoja, reaguodamas į tiesiosios žarnos išsiplėtimą [34]. Šis fenomenas vadinamas rektoanaliniu slopinimo refleksu (ang. recto-anal inhibitory reflex – RAIR). Hiršprungo ligos metu, kai tiesiojoje žarnoje nėra ganglinių ląstelių, jos išsiplėtimas nesugeba sugeneruoti signalų, slopinančių fiziologinį išangės sfinkterio susitraukimą. Todėl ARM metu galima stebėti, kad vidinis išangės sfinkteris neatsipalaiduoja [34].

Anorektalinės manometrijos metu užfiksuotas rektoanalinis slopinimo refleksas iš esmės atmeta Hiršprungo ligos diagnozę, o šio reflekso nebuvimas reikalauja atlikti tiesiosios žarnos biopsiją diagnozės patvirtinimui [35].

ARM yra mažai invazinė procedūra [36]. Nepaisant to, ji gali būti prieinama ne visuose centruose dėl kainos ir patyrusio ARM operatoriaus poreikio. Netolimoje ateityje, patyrusiuose centruose ARM gali tapti tokiau pat svarbiu diagnostiniu įrankiu kaip ir tiesiosios žarnos biopsija [37].

3.2.3. Genetiniai tyrimai

HL yra sudėtinga daugiakartinė liga, kuri yra susijusi su keliais genais ir daugybe jų variantų, galimai leidžiančių numatyti polinkio į HL riziką [2]. Viso egzomo sekoskaitos eroje diskutuojama, ar genetinis tyrimas turėtų būti viena iš HL diagnostikos priemonių. Deja, neigiami genetiniai testai neatmeta HL, o teigiami su HL susiję genai neleidžia galutinai numatyti, kad vaikas serga HL. Viename tyrime pasitelkus viso egzomo sekoskaitos metodą, patogeniniai aleliai aptikti 22% HL pacientų, palyginti su 10% kontrolinėje grupėje [38]. Vis dėlto, genetinių tyrimų rezultatai gali padėti lengviau įvertinti, ar reikalinga atlikti tiesiosios žarnos biopsijos tyrimą tais atvejais, kai pasireiškia vidutiniškai HL būdingi simptomai. Pavyzdžiui, vyriškos lyties naujagimiams su Dauno sindromu, kuriems gali būti didesnė HL rizika, palyginti su moteriškos lyties naujagimiais, neturinčiais chromosomų anomalijų [2].

Sistemine 330 atvejų, kurių šeimos istorijoje buvo HL, apžvalga parodė, kad bendras pasikartojimo dažnis šeimoje buvo 7,6 % [39]. Pasikartojimas šeimose daugiausia nustatytas broliams ir seserims (62%). Pasikartojimas tarp vaiko ir jo tėvų buvo 22%, kitų giminaičių – 16%, o keliose kartose – 15% šeimų. Su MEN2A susijusi RET mutacija yra dažniausiai minima genetinė anomalija [39]. Antra pagal dažnumą genetinė mutacija yra EDNRB (maždaug 5 % atvejų) [40]. Europos referencinio

tinklo ERNICA [10] pozicijoje rekomenduojama apsvarstyti genetinius RET mutacijų tyrimus, kad būtų galima įvertinti Hiršprungo ligos pasikartojimo riziką, nes RET yra pagrindinis nesindrominio HL genas, ypač pacientams, kurių šeimos istorijoje buvo HL atvejų.

3.2.4. Kiti tyrimai

Pradinėje paprastoje rentgenogramoje kūdikiui, sergančiam HL, gali būti ryškus dujinis gaubtinės žarnos išsiplėtimas su neišsiplėtusia tiesiąja žarna su pereinamąja zona tarp jų [27].

Atliekant kontrastinę klizmą požymiai, būdingi HL yra matoma pereinamoji zona, nereguliarūs storosios žarnos susitraukimai, netaisyklinga gleivinė arba nenormalus rektosigmoidinis indeksas [41].

4. Gydymas

Chirurginis Hiršprungo ligos gydymas gelbsti gyvybę ir yra laikomas vieninteliu perspektyviu šios būklės gydymo būdu [4]. Tikslas yra pašalinti kuo daugiau aganglinės žarnos kartu su pereinamąja zona, kurioje yra hipoganglinis segmentas, esantis arti spazminės aganglinės žarnos. Atsižvelgiant į taikytą chirurginę techniką (pvz., Swenson, Duhamel, Soave), proksimalinė normali žarna anastomozuojama į tiesiąją žarną arba išangę, siekiant išsaugoti išangės sfinkterį [4].

Prieš operaciją, žarnyno dekompresijai ir enterokolito prevencijai atliekamas pakartotinis žarnyno plovimas fiziologiniu tirpalu arba suformuojama stoma [12]. Prieš galutinę operaciją pacientai turi būti stabilios būklės, normaliai augantys ir su ištuštintu žarnynu. Paprastai tai užtrunka 2-3 mėnesius nuo diagnozės nustatymo [10].

Pagrindiniai chirurginiai metodai apima transanalinį endorektinį pratraukimą (ang. Transanal Endorectal

Pullthrough - TERPT) ir laparoskopines pratraukimo operacijas [23]. TERPT rekomenduojamas pacientams, kuriems agangliozė apsiriboja tiesiosios – riestinės žarnos dalimi [13]. Jei aganglinis žarnos segmentas tęsiasi iki proksimalinės gaubtinės žarnos, rekomenduojamas laparoskopinis pratraukimas, nes tai užtikrina geresnę gaubtinės žarnos mobilizaciją. Lyginant su atvira chirurgija, tiek transanalinio, tiek laparoskopinio metodo pranašumas yra geresnė pooperacinė kosmetinė išvaizda bei sumažėjęs komplikacijų skaičius (trumpesnis hospitalizacijos laikas, rečiau pasitaikantis išmatų nelaikymas ar vidurių užkietėjimas po operacijos) [42].

Neseniai atlikta sisteminė apžvalga parodė, kad Duhamel (tiek atviru būdu, tiek laparoskopiskai) tipo operacijos ir TERPT rezultatai buvo panašūs, atsižvelgiant į operacijos laiką ir pooperacinę išmatų nelaikymą [43]. Tuo tarpu Duhamel tipo pratraukimo operacija buvo susijusi su ilgesniu hospitalizacijos laikotarpiu, bet mažesniu enterokolito dažniu (OR= 0.21, 95% CI 0.07–0.68, P = 0.009) [43]. Kita metaanalizė parodė žymiai mažesnę anastomozės striktūrų dažnį po Duhamelio operacijos, palyginti su TERPT [44].

5. Išvados

Hiršprungo liga yra dažna įgimta naujagimių ir kūdikių storojo žarnyno obstrukcijos priežastis, nulemta nervinių ganglijų storosios žarnos sienelės nerviniuose rezginiuose trūkumo. Su Hiršprungo liga susijęs enterokolitas yra grėsminga būklė, kurią svarbu laiku diagnozuoti ir gydyti. Tobulėjant diagnostikos ir gydymo metodams, bendras HL mirtingumas mažėja. Hiršprungo liga diagnozuojama pasitelkiant kontrastinę klizmą, anorektalinę manometriją, bei tiesiosios žarnos biopsiją. Pagrindinės šios ligos chirurginės gydymo technikos

– transanalinis endorektinis pratraukimas ir laparoskopinės pratraukimo operacijos.

Literatūros sąrašas:

1. Wang XJ, Camilleri M (2019) Hirschsprung disease: Insights on genes, penetrance, and prenatal diagnosis. *Neurogastroenterology & Motility*. <https://doi.org/10.1111/nmo.13732>
2. Heuckeroth RO (2018) Hirschsprung disease — integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 15:152–167
3. Sergi CM, Caluseriu O, McColl H, Eisenstat DD (2017) Hirschsprung’s disease: clinical dysmorphology, genes, micro-RNAs, and future perspectives. *Pediatr Res* 81:177–191
4. Das K, Mohanty S (2017) Hirschsprung Disease — Current Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr* 84:618–623
5. Alnajar H, Murro D, Alsadi A, Jakate S (2017) Spectrum of Clinicopathological Deviations in Long-Segment Hirschsprung Disease Compared With Short-Segment Hirschsprung Disease: A Single-Institution Study. *Int J Surg Pathol* 25:216–221
6. Meier-Ruge WA, Bruder E, Holschneider AM, Lochbühler H, Picket G, Posselt HG, Tewes G (2004) Diagnosis and therapy of ultrashort Hirschsprung’s disease. *Eur J Pediatr Surg* 14:392–397
7. Suita S, Taguchi T, Kamimura T, Yanai K (1997) Total colonic aganglionosis with or without small bowel involvement: a changing profile. *J Pediatr Surg* 32:1537–1541
8. Ieiri S, Suita S, Nakatsuji T, Akiyoshi J, Taguchi T (2008) Total colonic aganglionosis with or without small bowel involvement: a 30-year retrospective nationwide survey in Japan. *J Pediatr Surg* 43:2226–2230
9. Granström AL, Svenningsson A, Nordenskjöld A, Wester T (2016) Population-based study shows that Hirschsprung disease does not have a negative impact on education and income. *Acta Paediatr* 105:1508–1512
10. Kyrklund K, Sloots CEJ, de Blaauw I, et al (2020) ERNICA guidelines for the management of rectosigmoid Hirschsprung’s disease. *Orphanet J Rare Dis* 15:164
11. Holschneider AM, Meier-Ruge W, Ure BM (1994) Hirschsprung’s disease and allied disorders—a review. *Eur J Pediatr Surg* 4:260–266
12. Coran AG, Teitelbaum DH (2000) Recent advances in the management of Hirschsprung’s disease. *Am J Surg* 180:382–387
13. Tjaden NEB, Trainor PA (2013) The Developmental Etiology and Pathogenesis of Hirschsprung disease. *Transl Res* 162:1–15
14. Bradnock TJ, Knight M, Kenny S, Nair M, Walker GM (2017) Hirschsprung’s disease in the UK and Ireland: incidence and anomalies. *Archives of Disease in Childhood* 102:722–727
15. Constipation in children and young people: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), London, 2017.
16. Reding R, de Ville de Goyet J, Gosseye S, Clapuyt P, Sokal E, Buts JP, Gibbs P, Otte JB (1997) Hirschsprung’s disease: A 20-year experience. *Journal of Pediatric Surgery* 32:1221–1225
17. Duess JW, Hofmann AD, Puri P (2014) Prevalence of Hirschsprung’s disease in premature infants: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 30:791–795
18. Doodnath R, Puri P (2010) A systematic review and meta-analysis of Hirschsprung’s disease

presenting after childhood. *Pediatr Surg Int* 26:1107–1110

19. Rahman N, Chouhan J, Gould S, Joseph V, Grant H, Hitchcock R, Johnson P, Lakhoo K (2010) Rectal Biopsy for Hirschsprung's Disease – Are We Performing too Many? *Eur J Pediatr Surg* 20:95–97

20. Gosain A, Frykman PK, Cowles RA, Horton J, Levitt M, Rothstein DH, Langer JC, Goldstein AM, On behalf of the American Pediatric Surgical Association Hirschsprung Disease Interest Group (2017) Guidelines for the diagnosis and management of Hirschsprung-associated enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 33:517–521

21. Le-Nguyen A, Righini-Grunder F, Piché N, Faure C, Aspirot A (2019) Factors influencing the incidence of Hirschsprung associated enterocolitis (HAEC). *Journal of Pediatric Surgery* 54:959–963

22. Lewit RA, Veras LV, Cowles RA, et al (2021) Reducing Underdiagnosis of Hirschsprung-Associated Enterocolitis: A Novel Scoring System. *Journal of Surgical Research* 261:253–260

23. Goldstein AM, Thapar N, Karunaratne TB, De Giorgio R (2016) Clinical aspects of neurointestinal disease: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Developmental Biology* 417:217–228

24. Yan Z, Poroyko V, Gu S, Zhang Z, Pan L, Wang J, Bao N, Hong L (2014) Characterization of the intestinal microbiome of Hirschsprung's disease with and without enterocolitis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 445:269–274

25. Frykman PK, Nordenskjöld A, Kawaguchi A, et al (2015) Characterization of Bacterial and Fungal Microbiome in Children with Hirschsprung Disease with and without a History of Enterocolitis: A Multicenter Study. *PLoS One* 10:e0124172

26. Wang X, Li Z, Xu Z, Wang Z, Feng J (2015) Probiotics prevent Hirschsprung's disease-associated

enterocolitis: a prospective multicenter randomized controlled trial. *Int J Colorectal Dis* 30:105–110

27. Haricharan RN, Georgeson KE (2008) Hirschsprung disease. *Seminars in Pediatric Surgery* 17:266–275

28. de Lorijn F, Kremer LCM, Reitsma JB, Benninga MA (2006) Diagnostic Tests in Hirschsprung Disease: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 42:496–505

29. Takawira C, D'Agostini S, Shenouda S, Persad R, Sergi C (2015) Laboratory procedures update on Hirschsprung disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 60:598–605

30. Zhang Y, Chen Y, Yang S, Gu Y, Hua K, Zhao Y, Huang J (2021) Safety and Accuracy of Suction Rectal Biopsy in Preterm Infants. *Frontiers in Pediatrics* 9:

31. Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP, et al (2009) Gastrointestinal neuromuscular pathology: guidelines for histological techniques and reporting on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. *Acta Neuropathol* 118:271–301

32. Wetherill C, Sutcliffe J (2014) Hirschsprung disease and anorectal malformation. *Early Human Development* 90:927–932

33. Rajindrajith S, Devanarayana NM, Chanpong A, Thapar N (2020) Chapter 38 - Neurogastroenterology and motility disorders in pediatric population. In: Rao SSC, Lee YY, Ghoshal UC (eds) *Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility*. Academic Press, pp 535–556

34. Le-Carlson M, Berquist W (2013) Anorectal Manometry. In: Faure C, Di Lorenzo C, Thapar N (eds) *Pediatric Neurogastroenterology: Gastrointestinal Motility and Functional Disorders in Children*. Humana Press, Totowa, NJ, pp 119–128

35. Athanasakos E, Cleeve S, Thapar N, Lindley K, Perring S, Cronin H, Borrelli O, Mutalib M (2020) Anorectal manometry in children with defecation disorders BSPGHAN Motility Working Group consensus statement. *Neurogastroenterology and Motility*. <https://doi.org/10.1111/nmo.13797>
36. Yates G, Friedmacher F, Cleeve S, Athanasakos E (2021) Anorectal manometry in pediatric settings: A systematic review of 227 studies. *Neurogastroenterology and Motility*. <https://doi.org/10.1111/nmo.14006>
37. Meinds RJ, Trzpis M, Broens PMA (2018) Anorectal Manometry May Reduce the Number of Rectal Suction Biopsy Procedures Needed to Diagnose Hirschsprung Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 67:322–327
38. Tilghman JM, Ling AY, Turner TN, et al (2019) Molecular Genetic Anatomy and Risk Profile of Hirschsprung's Disease. *N Engl J Med* 380:1421–1432
39. Mc Laughlin D, Puri P (2015) Familial hirschsprung's disease: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 31:695–700
40. Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, et al (2008) Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: A review. *Journal of Medical Genetics* 45:1–14
41. O'Donovan AN, Habra G, Somers S, Malone DE, Rees A, Winthrop AL (1996) Diagnosis of Hirschsprung's disease. *AJR Am J Roentgenol* 167:517–520
42. Chen Y, Nah SA, Laksmi NK, Ong CCP, Chua JHY, Jacobsen A, Low Y (2013) Transanal endorectal pull-through versus transabdominal approach for Hirschsprung's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Surgery* 48:642–651
43. Mao Y, Tang S, Li S (2018) Duhamel operation vs. transanal endorectal pull-through procedure for Hirschsprung disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Surgery* 53:1710–1715
44. Seo S, Miyake H, Hock A, Koike Y, Yong C, Lee C, Li B, Pierro A (2018) Duhamel and Transanal Endorectal Pull-throughs for Hirschsprung' Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Journal of Pediatric Surgery* 28:81–88