



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CENTRO MEDICO LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

11210
RECEIVED
MAY 1994

2e)

**MIGRACION Y MADURACION DE CELULAS GANGLIONARES
EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO NEONATAL DE
HIRSCHSPRUNG Y SUS CONSIDERACIONES
QUIRURGICAS FUTURAS.**

T E S I S
PARA OBTENER EL POSTGRADO DE
CIRUJANO PEDIATRA
P R E S E N T A
DR. ISIDRO EMILIO CERVANTES ISLAS



MEXICO, D. F.

[Handwritten signatures and dates]

1994

TESIS CON
FALTA DE OPINION



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICO ESTE TRABAJO

A mi Esposa Anita
mis hijos: David Omar y
Carlo Emilio

por su comprensión, valor y
apoyo en estos 4 años de
árido trabajo.

A mis padres

porque gracias a su consejo
y orientación escalo un
peldaño más en mi vida pro-
fesional.

A mis Maestros:

Dr. Jaime A. Zaldivar C.
Dr. Carlos García Hernández
Dr. José Velázquez Ortega
Dr. Sergio Landa Juárez
Dr. Miguel Ulloa
Dra. Carmen Licona Islas
Dra. Lourdes Carvajal Figueroa
Dr. Gustavo Hernández Aguilar
Dr. José Luis Quintero Curiel

Porque sus enseñanzas fueron vitales
para mi formación como Cirujano -
Pediatra.

CENTRO MEDICO "LA RAZA"



**MIGRACION Y MADURACION DE CELULAS GANGLIONARES
EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO NEONATAL
DE HIRSCHSPRUNG
Y SUS CONSIDERACIONES QUIRURGICAS FUTURAS**

**DR. CARLOS GARCIA HERNANDEZ
DR. JAIME A. ZALDIVAR CERVERA
DRA. LAURA GONZALEZ CRUZ
DR. VICTOR MONROY HERNANDEZ
DR. ISIDRO EMILIO CERVANTES ISLAS**

**C.M. LA RAZA
CIR. PEB.**

**TESIS PARA OBTENER POST GRADO DE:
CIRUJANO PEDIATRA**

ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

La enfermedad de Hirschsprung, llamada así en honor a Harald Hirschsprung, Cirujano Pediatra danés, el cual describe por primera vez la enfermedad, en 1886.

En 1945, Swenson revoluciona los conceptos básicos de la enfermedad en cuanto a fisiopatología y tratamiento, establece la presencia de un segmento intestinal agangliónico como causa de la enfermedad y la colostomía como parte del tratamiento. (I)

La ausencia de células ganglionares en los plexos nerviosos distales del tubo digestivo, aunado a un aumento de colinesterasa y norepinefrina, dan lugar a la presencia de la enfermedad de Hirschsprung.

El sistema nervioso autónomo está representado en el intestino por tres distintos plexos de células ganglionares, con sus conexiones neurales específicas que son: a) el plexo de Auerbach, localizado entre las capas musculares circular y longitudinal; b) el plexo submucoso profundo de Henle, localizado en el borde interno de la capa muscular circular; c) el plexo de Meissner, en la muscularis mucosae, que en conjunto constituyen el aparato neurorregulador del intestino. (1)

Desde el punto de vista embrionario, Okamoto y Veda demuestran en fetos humanos, que el plexo mientérico está formado por neuroblastos, los cuales migran y maduran en dirección cefalocaudal a partir de la 5a. semana de gestación; para la 7a.

semana se localizan en el intestino medio; en la 8a. semana en la parte distal del colon transverso y se completa en el resto del tubo digestivo, para la 12a. semana. (2)

Los trabajos de Smith confirmaron la migración de células ganglionares en la etapa post natal. (3)

Un trabajo de tesis que realizaron Cuesta y Cols. en el Hospital General Centro Médico La Raza, confirmaron la presencia de maduración y migración ganglionar en diversos segmentos del tubo digestivo durante la etapa postnatal tardía, que inicia con el nacimiento, hasta los 2 años de edad. (4)

La enfermedad se presenta en 1 de cada 5.000 nacidos vivos, tiene predominio por el sexo masculino en relación de 3-4:1. (5)

El protocolo de estudio de estos pacientes incluye colon por enema, manometría anorrectal, biopsia endorrectal y por medio de las técnicas de inmunohistoquímica se determina la actividad de acetilcolinesterasa. (6)

El colon por enema se emplea para explorar el último segmento del colon, sigmoidees y recto, con la introducción de una sonda Foley No. 12 a un centímetro del margen anal, a fin de observar alguna zona de transición, megacolon o medio de contraste retenido 24 horas después.

La electromanometría demuestra una relajación del esfínter anal interno, no proporcional al volumen de distensión anorrectal. La hiperexcitabilidad anorrectal está también presente con incremento en la amplitud de las fluctuaciones anorrectales (7.27 ± 1.12 mm Hg), valor altamente significativo en comparación de los pacientes con constipación crónica (2.87 ± 0.33 mmH). (7,8).

La biopsia endorrectal puede ser tomada por aspiración y es sometida a técnicas inmunohistoquímicas para determinar acetilcolinesterasa, con alta especificidad para la enfermedad de Hirschsprung.

Otros autores apoyan la biopsia rectal en dos sitios diferentes (5-10 mm y 30-50 mm) por arriba de la línea dentada para poder determinar la conducta quirúrgica posterior. (9-11)

El tratamiento actual de la enfermedad de Hirschsprung en primera instancia es una colostomía y en etapa posterior el descenso del segmento intestinal normal, con cualquiera de las técnicas quirúrgicas disponibles, con tendencia a realizar este procedimiento en etapas cada vez más tempranas, incluso a los 3 meses de vida. (13).

En un tercer tiempo, se cierra la colostomía.

La mortalidad de la cirugía definitiva está en relación con estenosis y fuga de la anastomosis colo-rectal, pérdida de la capacidad para eyacular en el varón, por disección pélvica excesiva, la persistencia del estreñimiento, por descenso de un segmento intestinal agangliónico, formación de un fecaloma en el muñón rectal, cuando éste es demasiado grande, pérdida del segmento descendido por no conservar adecuada vascularidad. (12)

OBJETIVO

Identificar el patrón de migración y maduración de células ganglionares en pacientes con cuadro clínico, radiológico e histopatológico de enfermedad de Hirschsprung al momento del nacimiento, y conocer el momento y el procedimiento quirúrgico apropiados.

MATERIAL Y METODO

En el periodo comprendido de enero de 1991 a diciembre de 1992, se estudió a los pacientes recién nacidos con cuadro clínico de obstrucción intestinal baja y sospecha de enfermedad de Hirschsprung, de la siguiente manera:

Radiografías simples de abdomen de pie y decúbito, colon por enema con técnica de Hirschsprung y radiografía tardía; biopsias de colon por laparotomía exploradora en aquellos compatibles con enfermedad de Hirschsprung, en la reflexión peritoneal y a 5, 10, 15, 20 y 25 centímetros, además de los bordes de la colostomía temporal con que fueron tratados.

Al año de edad se realiza nueva laparotomía con un nuevo mapeo, identificando las marcas anteriores de biopsia por reconocimiento del material de sutura y se envían a estudio histopatológico transoperatorio.

El seguimiento es mediante vigilancia del patrón de evacuaciones y ganancia ponderal.

CRITERIOS DE INCLUSION

- a) Recién nacido con diagnóstico histopatológico de enfermedad de Hirschsprung.
- b) Pacientes del sexo masculino o femenino.
- c) Pacientes que acepten ingresar al estudio.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

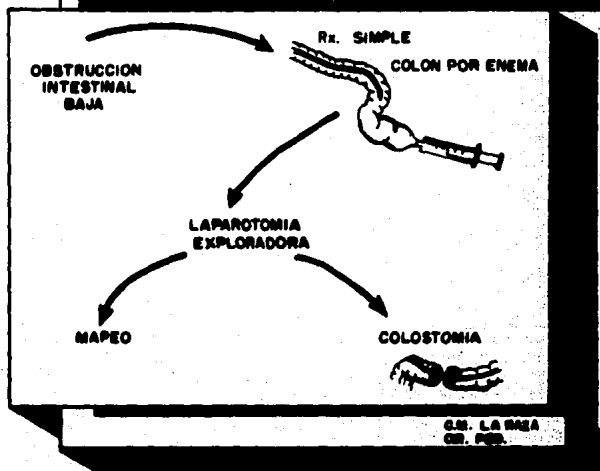
- a) Pacientes mayores de 30 días de vida.
- b) Pacientes que no cumplan los criterios diagnósticos de enfermedad de Hirschsprung.
- c) Pacientes que no acepten ingresar al estudio.
- d) Pacientes con enfermedad de Hirschsprung que tengan malformaciones congénitas asociadas.

CRITERIOS DE EXCLUSION

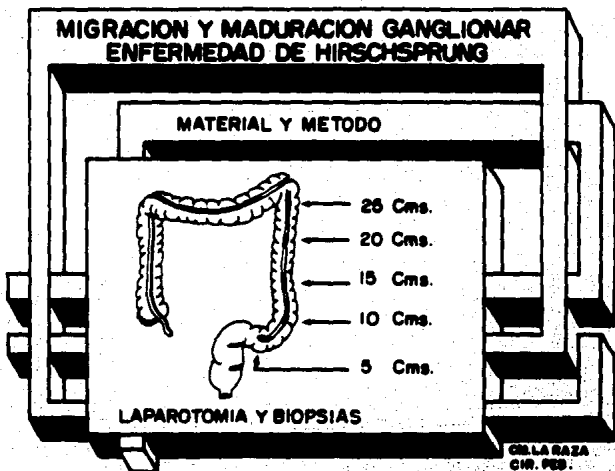
- a) Pacientes que deciden abandonar el tratamiento durante el estudio.
- b) Pacientes cuyas muestras de histopatología se pierdan o destruyan en el método de tinción y fijación.

MIGRACION Y MADURACION GANGLIONAR ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG

MATERIAL Y METODO



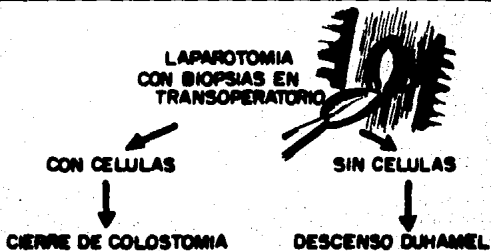
Laparotomía neonatal en pacientes con obstrucción intestinal baja y sospecha de enfermedad de Hirschsprung.



En la 1a y 2a. Laparotomía las biopsias fueron tomadas en los mismos sitios.

MIGRACION Y MADURACION GANGLIONAR ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG

MATERIAL Y METODO



C.M. LA RAZA
CIR. PEDI.

Laparotomía al año de edad con biopsias transoperatorias.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 8 pacientes: 6 del sexo masculino y 2 del sexo femenino, cuyas edades variaron entre 4 y 15 días al momento de la laparotomía neonatal.

Inicialmente, a todos los pacientes se les realizó radiografía simple de abdomen en decúbito y de pie, las que mostraron dilatación importante de colon en 5 y oclusión intestinal baja en 3.

Enseguida se realizó colon por enema con técnica de Hirschprung y radiografía tardía, pudiendo observar únicamente dilatación de colon y en ninguno se apreció zona de transición; sin embargo, en todos los pacientes hubo retención del medio de contraste en más del 50% en la radiografía tardía, tomada 24 hrs. después del estudio.

En la primera cirugía se encontró dilatación de colon en todos los pacientes y se tomaron biopsias en los sitios previamente descritos, cuyos reportes definitivos de histopatología indicaron: 3 pacientes con células ganglionares a 10 cms, 2 de ellos con células a 15 cms, otro con células ganglionares a 20 cms y 2 pacientes más con células ganglionares hasta el estoma distal de la colostomía temporal.

Durante la segunda cirugía que se llevó a cabo entre el año y el año 4 meses de edad, se encontró presencia de células ganglionares en todo el intestino distal en 5 pacientes, por lo

que se realizó cierre de colostomía. Esto sucedió en los pacientes que tenían células ganglionares en la primera cirugía, a 10 y 15 cms de la reflexión peritoneal.

Al paciente que inicialmente tenía células ganglionares a 20 cms de la reflexión peritoneal, no fue posible realizarle biopsias transoperatorias, por lo que se realizó descenso tipo Duhamel, siendo el reporte de la pieza reseçada, de abundantes células ganglionares en todo su trayecto.

Los 2 pacientes que mostraron ausencia de células hasta el estoma distal en la laparotomía neonatal, mostraron células ganglionares a 10 y 15 cms de la reflexión peritoneal durante la segunda cirugía, motivo por el cual se realizó descenso Duhamel.

El seguimiento varía de 4 meses a 1 año a partir de la segunda operación y se llevó a cabo de manera clínica, vigilando el patrón de evacuaciones que fue normal en todos los pacientes así como la curva de ganancia ponderal que en promedio, se mantuvo en la percentila 40.

El análisis comparativo de nuestros resultados demostró que todos los pacientes con patrón ganglionar anormal al nacimiento, presentaron migración y maduración de células y cuando se aplicó la prueba Chi cuadrada para dos muestras independientes, se obtuvo un valor estadísticamente significativo de p menor a 0.05. Además, se obtuvieron resultados de media, modg, mediana, rango, desviación standard y varianza.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 8 pacientes: 6 del sexo masculino y 2 del sexo femenino, cuyas edades variaron entre 4 y 15 días al momento de la laparotomía neonatal.

Inicialmente, a todos los pacientes se les realizó radiografía simple de abdomen en decúbito y de pie, las que mostraron dilatación importante de colon en 5 y oclusión intestinal baja en 3.

Enseguida se realizó colon por enema con técnica de Hirschprung y radiografía tardía, pudiendo observar únicamente dilatación de colon y en ninguno se apreció zona de transición; sin embargo, en todos los pacientes hubo retención del medio de contraste en más del 50% en la radiografía tardía, tomada 24 hrs. después del estudio.

En la primera cirugía se encontró dilatación de colon en todos los pacientes y se tomaron biopsias en los sitios previamente descritos, cuyos reportes definitivos de histopatología indicaron: 3 pacientes con células ganglionares a 10 cms, 2 de ellos con células a 15 cms, otro con células ganglionares a 20 cms y 2 pacientes más con células ganglionares hasta el estoma distal de la colostomía temporal.

Durante la segunda cirugía que se llevó a cabo entre el año y el año 4 meses de edad, se encontró presencia de células ganglionares en todo el intestino distal en 5 pacientes, por lo

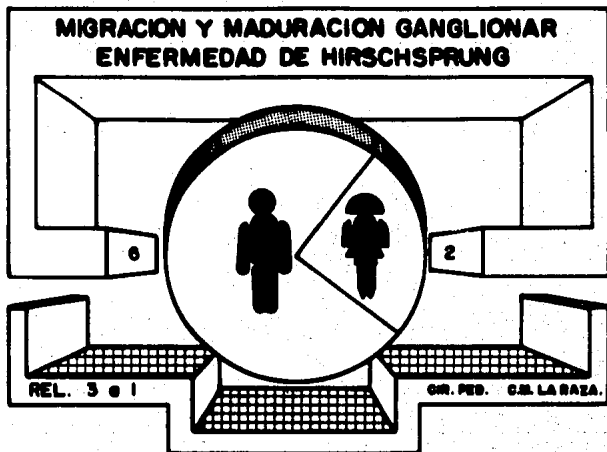
que se realizó cierre de colostomía. Esto sucedió en los pacientes que tenían células ganglionares en la primera cirugía, a 10 y 15 cms de la reflexión peritoneal.

Al paciente que inicialmente tenía células ganglionares a 20 cms de la reflexión peritoneal, no fue posible realizarle biopsias transoperatorias, por lo que se realizó descenso tipo Duhamel, siendo el reporte de la pieza resecada, de abundantes células ganglionares en todo su trayecto.

Los 2 pacientes que mostraron ausencia de células hasta el estoma distal en la laparotomía neonatal, mostraron células ganglionares a 10 y 15 cms de la reflexión peritoneal durante la segunda cirugía, motivo por el cual se realizó descenso Duhamel.

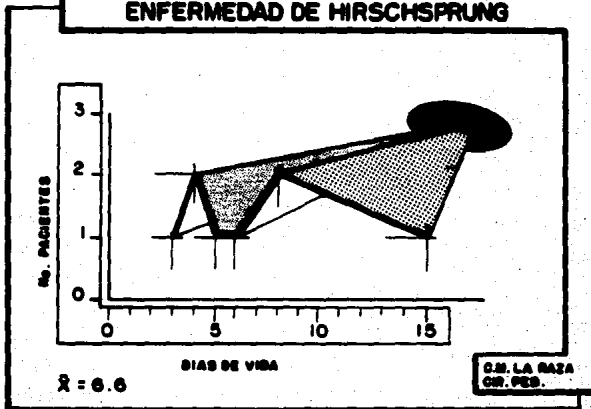
El seguimiento varia de 4 meses a 1 año a partir de la segunda operación y se llevó a cabo de manera clínica, vigilando el patrón de evacuaciones que fue normal en todos los pacientes así como la curva de ganancia ponderal que en promedio, se mantuvo en la percentila 40.

El análisis comparativo de nuestros resultados demostró que todos los pacientes con patrón ganglionar anormal al nacimiento, presentaron migración y maduración de células y cuando se aplicó la prueba Chi cuadrada para dos muestras independientes, se obtuvo un valor estadísticamente significativo de p menor a 0.05. Además, se obtuvieron resultados de media, mod o , mediana, rango, desviación standard y varianza.



Total de pacientes : 8

MIGRACION Y MADURACION GANGLIONAR ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG



Edad de los pacientes en la primera laparotomía.

MIGRACION Y MADURACION GANGLIONAR ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG



**La Rx simple de abdomen mostró dilatación
de asas en 5 pacientes.**

MIGRACION Y MADURACION GANGLIONAR ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG



**La Rx simple de abdómen mostró oclusión intestinal
baja en 3 pacientes.**

**MIGRACION Y MADURACION GANGLIONAR
ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG**



**El cólon por enema no demostró zona
de transición en ningún paciente.**

MIGRACION Y MADURACION GANGLIONAR ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG



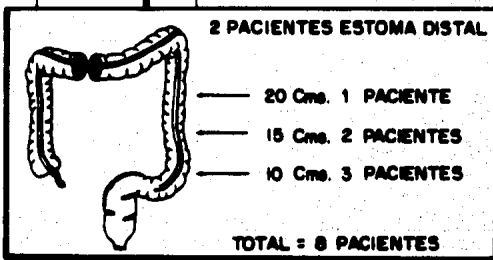
La Rx tardía demostró retención de mas del
50 % del material de contraste.

MIGRACION Y MADURACION GANGLIONAR ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG



**En el transoperatorio de la laparotomía
neonatal se encontró dilatación de cólon.**

MIGRACION Y MADURACION GANGLIONAR ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG



X = 21

G.M. LA RAZA
CIR. PED.

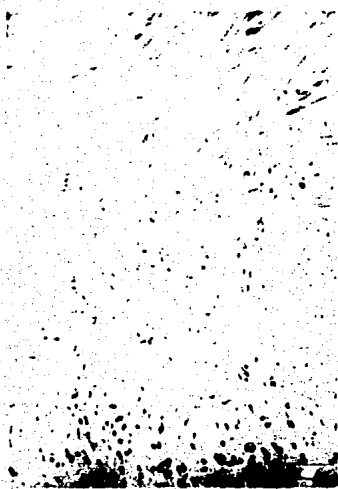
Altura de celulas ganglionares maduras en la ta. cirugia.

**MIGRACION Y MADURACION GANGLIONAR
ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG**



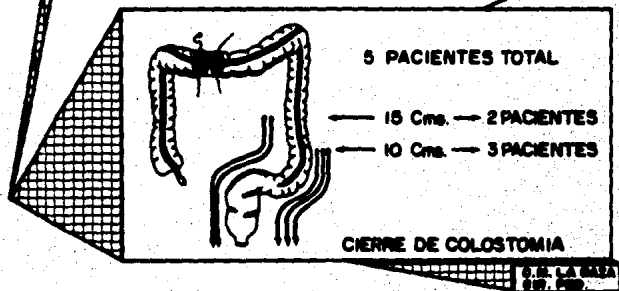
Toma de biopsia y estudio histopatológico transoperatorio

**MIGRACION Y MADURACION GANGLIONAR
ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG**



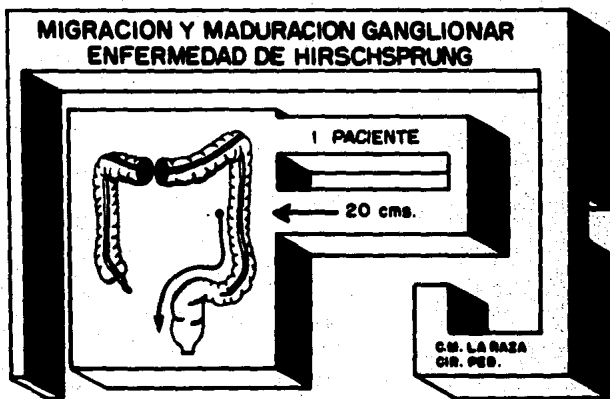
**Células ganglionares maduras en el plexo
gástrico.**

**MIGRACION Y MADURACION GANGLIONAR
ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG**



Migración y maduración ganglionar en 5 pacientes.

MIGRACION Y MADURACION GANGLIONAR ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG



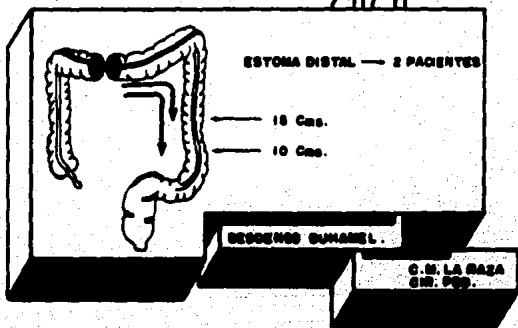
Migración y maduración ganglionar en un paciente.

**MIGRACION Y MADURACION GANGLIONAR
ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG**



Células ganglionares en el plexo submucoso.

MIGRACION Y MADURACION GANGLIONAR ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG



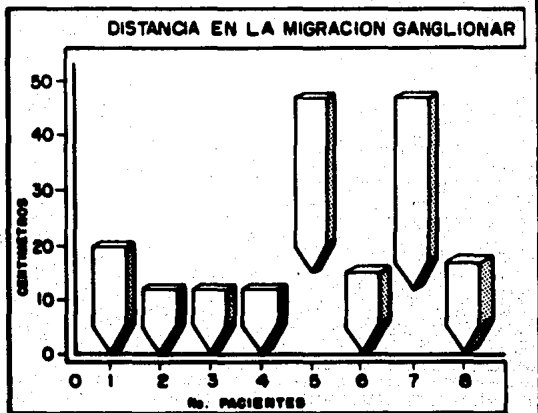
Migración y maduración ganglionar en 2 pacientes.

MIGRACION Y MADURACION GANGLIONAR ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG



Resección de segmento intestinal agangliónico de menor
mognitud.

MIGRACION Y MADURACION GANGLIONAR ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG



ONI GUABRADA

P. S.S.B

C.M. LA RAZA
CIR. PER.

Todos los pecientes tuvieron migración y maduración ganglionar en el primer año de vida.

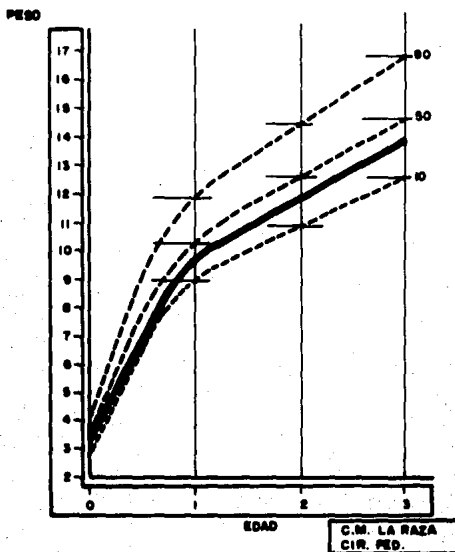
**MIGRACION Y MADURACION GANGLIONAR
ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG**



Anastomosis colo rectal en descenso duhamel.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

MIGRACION Y MADURACION GANGLIONAR
ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG



Seguimiento de la ganancia ponderal.

DISCUSION

El concepto clásico de migración y maduración ganglionar establece que este proceso se detiene a las 12 semanas de gestación. (2) Sin embargo, nuestro grupo de Cirugía Pediátrica en el Centro Médico La Raza estableció en 1991, que existe migración y maduración ganglionar en el primer año de vida, en pacientes sin patología intestinal. (4)

El diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung es por examen histológico con tinción de hematoxilina y eosina identificando aganglionosis en el plexo mientérico y submucoso; se debe hacer diagnóstico diferencial con otros defectos congénitos de inervación como displasia neuronal tipo A (inervación simpática aplásica o hipoplásica), displasia neuronal tipo B (displasia del plexo submucoso parasimpático). (13) La evidencia de hipertrofia e hiperplasia del plexo intermuscular y submucoso en biopsias de espesor completo dan el diagnóstico de hiperganglioneosis. (14)

La inmunohistoquímica juega un papel cada vez más importante y definitivo, identificando actividad colinésterásica con la técnica de Karnowski-Rote y anomalías en neuropéptidos, como disminución de met encefalina, sustancia P y péptido intestinal vasoactivo, así como aumento de neuropéptido Y en los segmentos aganglionares, ocasionando un desequilibrio entre la inervación eferente y aferente. (15 y 16)

También se propone la presencia de heterocromía sectorial del iris como marcador de enfermedad de Hirschsprung y de los defectos de la cresta neural en general. (17)

La tendencia actual es realizar cirugía correctora definitiva a edades cada vez más tempranas, en base a las mejoras en procedimientos anestésicos y la evolución de las técnicas quirúrgicas, sin embargo, el descenso Duhamel en los niños ocasiona disminución del tono del esfínter anal y es causa de manchado en la ropa interior (18), encopresis cuando se realiza en el período neonatal o antes de los diez meses.

Por otro lado, el compromiso vascular del segmento intestinal distal en el momento del descenso puede contribuir a la pérdida selectiva de células ganglionares en el postoperatorio ya que el tejido neural es más sensible a la hipoxia, fenómeno más frecuente cuando se realiza la cirugía en la etapa neonatal. (19) Los niños con trisomía 21 deben someterse a cirugía definitiva en forma segura, pero tienen alto riesgo para desarrollar enterocolitis y complicaciones de cardiopatía en el período postoperatorio. (20)

La biopsia endorrectal a 5-10 mm y 30-50 mm por arriba de la línea dentada en neonatos, lactantes y escolares con sospecha de enfermedad de Hirschsprung de segmento corto es tratada exitosamente con miectomía. (21)

En este trabajo se demuestra que sí existe migración y maduración ganglionar en pacientes con diagnóstico neonatal de enfermedad de Hirschsprung durante el primer año de vida, lo que modifica en forma substancial la perspectiva de tratamiento.

Se desconocen los factores que estimulan la migración y maduración de células ganglionares, pero se han invocado sustancias presentes en la matriz, como laminina, que promueve el crecimiento y maduración neuronal y la colágena tipo IV que promueve la migración. (12)

La presencia de migración a pesar de la interrupción intestinal, se explica porque se lleva a cabo a través de los nervios pélvicos y no sólo por el nervio vago, como se menciona tradicionalmente.

En base a la presencia de migración y maduración ganglionar en el primer año de vida, consideramos que los pacientes con enfermedad de Hirschsprung neonatal deben ser sometidos únicamente a colostomía derivativa con mapeo y diferir la cirugía definitiva hasta el año de edad, momento en el que se lleva a cabo nuevo mapeo con estudio histopatológico transoperatorio para, en base al resultado, decidir el cierre de la colostomía o la cirugía de descenso, evitando con ello, morbilidad inherente a la cirugía y la posibilidad de resección de un segmento intestinal con células ganglionares y por lo tanto, innecesaria para el paciente.

CONCLUSIONES

No es posible establecer con certeza el diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung en el periodo neonatal, por lo que es arriesgado cualquier tratamiento definitivo antes del año de edad.

Si existe migración y maduración ganglionar en los pacientes con patrón ganglionar anormal al nacimiento, durante el primer año de vida.

La interrupción intestinal mediante una derivación, no modifica los patrones de migración y maduración ganglionar.

El tratamiento quirúrgico adecuado sólo se puede establecer hasta el año de edad.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA:

1. Swenson O. Hirschsprung's Diseases. En: Swenson's Pediatric Surgery ed. New York: O. Swenson. 1980: 507-31.
2. Okamoto E. Veda. Embryogenesis of intramural ganglia of the gut and its relation to Hirschsprung diseases. J Pediatr Surg 1976; 2 : 437-43.
3. Smith B. Pre y postnatal development of the ganglion cells of the rectum and its surgical implications. J Pediatr Surg 1968; 3 : 386.
4. Cuesta V. Patrón de migración y maduración de células ganglionares en recién nacidos pretérmino, de término y lactantes. Tesis Recepcional. Cirugía Pediátrica IMSS. México. D.F. 1993.
5. Cass D. Aganglionosis: Associated anomalies. J Pediatr Child Health 1990; 26 : 351-4.
6. Ryan E. Ecker J. Christakis N. Folkman J. Hirschsprung diseases. J Pediatr Surg 1992; 27 : 76-81.
7. Krebs C. Silva M. Parra M. Anorectal electromanometry in the diagnosis of neuronal intestinal dysplasia in childhood Eur J Pediatr Surg 1991; 1 : 40-4.

8. Di Lorenzo C. Flores A. Reddy D. Hyman P. Use of colonic manometry to differentiate causes of intractable constipation in children. *J Pediatr* 1992; 120 : 690-5.
9. Schofield D. Devine W. Yunis E. Acetylcholinesterase stained suction rectal biopsies in the diagnosis of Hirschsprung diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11 : 221-8.
10. Mingomisena L. Alvarez M. Cortes M. The histopathological diagnosis of Hirschsprung disease. Our experience over 18 years. *Cir Pediatr* 1991; 4 : 181-4.
11. Ohi R. Tseng S. Kamiyama T. Chiba T. Two point mucosal biopsy for selection of surgical treatment of Hirschsprung disease. *J Pediatr* 1990; 25 : 527-30.
12. Daksesh H. Kwong H. Dick V. David E. Abnormalities in the distribution of laminin and collagen type IV in Hirschsprung's disease. *Gastroenterol* 1992; 102: 1236-41.
13. Mier. Ruge W. Epidemiology of congenital innervation defects of the distal colon. *Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1992; 420: 171-7.
14. Athow A. Filipe M. Drake D. Hyperganglionosis mimicking Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child.* 1991; 66: 1 300 - 3.

15. Tan P. Boyd G. New insights into peptidergic abnormalities in Hirschsprung's disease by wholemount immunohistochemistry. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 595 - 7.
16. Larsson L. Malmfors G. Ekblad E. Ekman R. Sundler F. NPY hyperinnervation in Hirschsprung's disease; both adrenergic and nonadrenergic fibers contribute. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 1307-14.
17. Brazel M. Sullivan T. Thorner P. Clarke M. Hunter W. Iris sector heterochromia as a marker for neural crest disease. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 233 - 5.
18. Lukkonen P. Hienkkinen M. Huikuri. Hirschsprung's disease. Clinical features and functional outcome. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 65 - 9.
19. West K. Grosfeld J. Rescorla F. Acquired aganglionosis. A rare occurrence following pull-through procedures for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 104 - 8.
20. Caniano A. Teitelbaum D. Qualman S. Management for Hirschsprung's disease in children with trisomy 21. *Am J Surg* 1990; 159: 402 - 4.

21. Ohi R. Tseng S. Kamiyama T. Two point rectal mucosal biopsy for selection of surgical treatment of Hirschsprung's disease
J Pediatr Surg 1990; 25: 527 - 30.