Residência Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 11/10/2019
Data de Aprovação: 13/12/2019

ARTIGO ORIGINAL

Redução numérica das células de Cajal em pacientes com doença de Hirschsprung não se relaciona com sintomas encontrados no pós-operatório

Reduced number of Cajal cells in Hirschsprung disease patients' do not relate with postsurgical symptoms

Juliana Oliveira Ribeiro[1], Lucas Rocha Alvarenga[1], Rita Barbosa de Carvalho[1], Rita De Cássia Perina Martins[1], Elizete Aparecida Lomazi[1]

Palavras-chave:
Doença de Hirschsprung, Células Intersticiais de Cajal, Criança.

Resumo

Objetivos: Descrever sintomas gastrintestinais e a contagem de células intersticiais de Cajal (CIC) no segmento intestinal ganglionar de pacientes operados por doença de Hirschsprung (DH). **Métodos:** No período de 2001 a 2014, 48 pacientes foram operados por doença de Hirschsprung num hospital universitário, os prontuários de 24 pacientes que mantiveram seguimento ambulatorial no serviço foram revisados para registro de queixas clínicas referidas no pós-operatório. Amostras histológicas correspondentes ao coto cirúrgico proximal ganglionar foram processadas por imunohistoquímica em que CIC foram contadas em 10 campos de maior aumento (CMA), os valores encontrados foram classificados segundo Hagger et al. (2000)[1], em esparsa: = 1 célula/CMA, *pouca*: 2 a 3 células/CMA, *moderada*: 4 a 8: células/CMA e *muita* >8 células/CMA. **Resultados:** Nos 24 pacientes os principais sintomas referidos e a sua prevalência foram: constipação (50%), vômitos (37,5%), incontinência fecal retentiva (29,1%), dor abdominal recorrente (25%), distensão abdominal (25%), diarreia (16,6%) e enterocolite (4,1%). Nos pacientes sintomáticos, foram registradas as seguintes contagens de CIC: 12 pacientes no grupo esparsa, três no grupo pouca e quatro no grupo moderada. Não houve diferença significante na distribuição dos pacientes com sintomas e assintomáticos de acordo com os grupos, *p*=0,721. **Conclusão:** Número de CIC inferior ao de adultos saudáveis foi identificado no coto ganglionar de 80% das crianças investigadas, baixa contagem dessas células não se associou à ocorrência de sintomas no pós-operatório, essa contagem não teve valor como indicador preditivo de má evolução pós-operatória.

Keywords:
Hirschsprung Disease, Interstitial Cells of Cajal, Child.

Abstract

Objectives: To describe gastrointestinal symptoms and interstitial cells of Cajal (ICC) number in the proximal ganglionated bowel from patients who had surgery for Hirschsprungs disease (HD). **Methods:** From 2001 to 2014, 48 children with HD had surgery in a medical school hospital. The files of 24 patients who continue to be followed at this hospital were revised and histological samples corresponding to the proximal ganglionated bowel were selected to ICC count by immunohistochemistry c-Kit. CICs were counted in 10 high-power fields (HPF) and classified into groups, according to Hagger et al. (2000)[1]: *sparse:* = 1cell/HPF, *few:* 2 to 3 cells/HPF, *moderate:* 4 to 8 cells/HPF and *many* >8 cells/HPF. **Results:** Most patients declared symptoms in the postoperative period. The clinical complaints and respective frequencies were: constipation (50%), vomiting (37.5%), retentive fecal incontinence (29.1%), recurrent abdominal pain (25%), abdominal distension (25%), diarrhea (16.6%) and enterocolitis (4.1%). Among symptomatic children, 12 were in the group *sparse*, 3 in the group *few* and 4 in the group *moderate*. There was no difference in ICC count between symptomatic and asymptomatic patients, *p*=0,721. **Conclusion:** A low number of ICC was found in 80% of the proximal ganglionated intestine from HD patients; this finding was not associated with post-operative complaints and could not be valuable as a predictive indicator of poor post-surgical outcome.

[1] Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Pediatria e Gastrocentro - Campinas - SP - Brasil.

Endereço para correspondência:
Elizete Aparecida Lomazi.
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. R. Tessália Vieira de Camargo, 126 - Cidade Universitária, Campinas/SP, 13083-887.
E-mail: elizete.apl@gmail.com

DOI: 10.25060/residpediatr-2021.v11n3-210

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

INTRODUÇÃO

A doença de Hirschsprung (DH) decorre da ausência de células ganglionares nos plexos mioentérico e submucoso da parede intestinal, acomete uma porção distal do intestino e mais frequentemente envolve reto e cólon sigmoide[2]. É uma anomalia congênita que pode ter origem familiar ou desenvolvimento espontâneo por mutação[3]. Trata-se de uma neurocristopatia decorrente da migração, proliferação e/ou diferenciação anormal das células das cristas neurais que darão origem ao sistema nervoso entérico, sistema que desempenha papel central no controle da motilidade intestinal[4,5]. Os sintomas da DH comumente manifestam-se nos primeiros dias de vida e caracterizam-se por retardo na eliminação do mecônio, superior a 48 horas, distensão abdominal e vômitos[1]. A doença acomete 1 em cada 5.000 nascidos vivos[6].

O tratamento da DH é cirúrgico e consiste na ressecção da porção aganglionar, seguida ou simultânea à reconstrução do trânsito intestinal[7]. Muitos pacientes, contudo, apresentam sintomas gastrintestinais após a cirurgia, como constipação intestinal, distensão e dor abdominal, incontinência fecal e enterocolite. Esses sintomas têm sido atribuídos à disfunção motora do segmento ganglionar, indicando que, mesmo na presença das células ganglionares, outros fatores possam alterar a motilidade do segmento[8]. A diminuição numérica das células intersticiais de Cajal (CIC) poderia representar a base anatomopatológica da dismotilidade pós-operatória.

Em doenças como a DH, acalasia de esôfago, constipação crônica e doenças inflamatórias, uma diminuição numérica das CIC tem sido descrita. Não é conhecido se essa redução seria uma causa primária da dismotilidade ou se decorre de injúria isquêmica ou inflamatória ocorrida nos segmentos ganglionares. Dados que associam sintomas à redução dessas células são escassos[9].

O estudo da distribuição numérica das células de Cajal no segmento intestinal ganglionar de pacientes com DH poderá gerar informações preditivas da evolução pós-operatória, sendo útil para selecionar o melhor regime terapêutico pós-operatório para cada caso, que pode incluir lavagens intestinais de repetição, apendicostomia ou até mesmo nova ressecção de segmento com disfunção motora[8].

O presente estudo teve como objetivo descrever a distribuição numérica das células de Cajal no segmento ganglionar de pacientes operados com doença de Hirschsprung e suas queixas clínicas no seguimento pós-operatório.

MÉTODOS

Estudo primário, descritivo, clínico, longitudinal retrospectivo e observacional. A partir do registro de dados da equipe de cirurgia pediátrica de um hospital universitário, foram identificados os registros dos pacientes operados por diagnóstico de doença de Hirschsprung (DH) de 2001 a 2014.

Foram eleitos para inclusão no estudo pacientes cujo diagnóstico histológico da peça cirúrgica confirmou aganglionose congênita e cujas informações de seguimento clínico estavam disponíveis nos registros. Foram excluídos os casos em que os prontuários estavam incompletamente preenchidos com respeito aos sintomas do período pós-operatório ou o material anatomopatológico estava indisponível ou inadequado para a coloração imunohistoquímica.

Dados relativos à evolução clínica foram registrados, incluindo informações sobre a ocorrência de diarreia/enterocolite de repetição, constipação, distensão abdominal, vômitos pós-alimentares, incontinência fecal e reintervenções cirúrgicas. Enterocolite foi caracterizada como diarreia de ocorrência aguda, acompanhada de febre e prostração e medicada com uso de antibióticos. Os sintomas foram considerados como desfecho clínico quando, no seguimento clínico, a mesma queixa se repetia nas visitas médicas durante todo o período de seguimento e foram considerados de relevância quando foram abordados com terapêutica dietética, farmacológica ou cirúrgica.

As amostras histológicas correspondentes ao segmento agangliônico e ao coto proximal ganglionar foram selecionadas para revisão histológica, a fim de confirmar a aganglionose e para contagem de células intersticiais de Cajal.

Nos casos em que a revisão das amostras teciduais provenientes do coto proximal ganglionar confirmou a presença de gânglios mioentéricos com morfologia e número habituais, secções histológicas de 3µm de espessura foram coradas para hematoxilina-eosina e imunohistoquímica para células intersticiais de Cajal (CIC). Após aquecimento e incubação com peroxidase as secções foram incubadas com anticorpo anti-CD 117 e desparafinizadas, colocadas em contato com os anticorpos específicos e coradas. Para controle interno, kits de coloração imunohistoquímica para mastócitos em neurofibroma humano foram utilizados. CIC foram contadas em 10 campos microscópicos de maior aumento (CMA) (400X) nas camadas musculares, longitudinal e circular e no plexo mioentérico.

O número médio de células intersticiais de Cajal nos espécimes cirúrgicos foi comparado a dados históricos provenientes de estudos realizados em adultos saudáveis[10] e a associação com sintomatologia de dismotilidade foi avaliada por meio de tabelas de contingência 2x2 e teste do qui-quadrado.

O presente estudo teve aprovação dos procedimentos pelo comitê de ética da Universidade Estadual de Campinas, parecer nº 2.222.601, de 16 de agosto de 2017.

RESULTADOS

Foram eleitos para o estudo 24 pacientes, os demais não foram incluídos por perda de seguimento, seguimento irregular e impossibilidade de realizar a coloração na amostra tecidual disponível no departamento de anatomia patológica. Os percentuais de ocorrência de sintomas clínicos considerados como relevantes durante o seguimento pós-operatório foram os seguintes: constipação (50%), vômitos pós-alimentares (37,5%), incontinência fecal retentiva (29,1%), dor abdominal recorrente (25%), distensão abdominal recorrente (25%), rein-

tervenções cirúrgicas (20,8%), diarreia (16,6%) e enterocolite (4,1%). 1 paciente perdeu o seguimento. Os dados relativos aos sintomas referidos no seguimento pós-operatório estão apresentados na Tabela 1. Os dados relativos à contagem de células de Cajal e presença ou não de queixas clínicas estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 1. Queixas clínicas referidas no pós-operatório por 24 pacientes operados por doença de Hirschsprung, apresentadas em número absoluto de pacientes que as referiram, alguns pacientes apresentaram mais de uma queixa.

QUEIXAS CLÍNICAS NO PÓS-OPERATÓRIO	NÚMERO DE PACIENTES
Constipação	12
Enterocolite pós-operatória	1
Diarreia	4
Vômito	9
Escape fecal	7
Distensão abdominal	6
Reintervenções cirúrgicas	5
Dor abdominal recorrente	6
Sem sintomas	5
Perdeu seguimento	1

O valor de média e desvio padrão da contagem de CIC foi de 1,73/CMA±1,69 e, de acordo com a classificação de Hagger, a seguinte distribuição e respectivo N (número de casos) foi encontrada: *esparsa* (N= 15), *pouca* (N= 3) e *moderada* (N= 6)[11]. Dezenove dos 24 pacientes apresentaram sintomas no pós-operatório, 12 deles no grupo *esparsa* 3 no grupo *pouca* e 4 no grupo *moderada*. Apenas 5 pacientes tiveram boa evolução intestinal pós-operatória: 3 estão no grupo *esparsa* e 2 no grupo *moderada*. Não houve diferença significante na distribuição dos pacientes com sintomas pós-operatórios e assintomáticos entre os grupos classificatórios de contagem da CIC, *p*=0,721, qui-quadrado.

Não houve associação entre prevalência de sintomas pós-operatórios e tipo de correção cirúrgica empregada, conforme Tabela 3.

Na Figura 1 apresentamos fotos representativas das células de Cajal na camada muscular própria, em quantidades pouca (A) e moderada (B e C).

DISCUSSÃO

A maioria dos pacientes que realiza tratamento cirúrgico para DH apresenta queixas gastrintestinais que incluem diarreia, vômitos, dor e distensão abdominal, disfunção na fisiologia da evacuação gerando incontinência fecal ou incontinência fecal retentiva, disfunção sexual, urinária e enterocolites de repetição[3,4]. A incidência reportada dessas queixas varia entre 20 e 60%[12-14]. Na presente casuística, identificamos elevada taxa de complicações pós-operatórias, 19 em 24 pacientes apresentavam uma ou mais queixas compatíveis com distúrbios da motilidade. Essa prevalência deve ser entendida como proveniente de uma amostra de conveniência, em que os pacientes foram encaminhados de vários serviços secundários para um hospital universitário, o que pode ter causado atraso na realização da cirurgia descompressiva, associado a isso deve ser considerado que os pacientes que mantiveram queixas clínicas no pós-operatório podem ser mais propensos a continuar o seguimento clínico no serviço em que foram operados.

Os desfechos pós-operatórios podem ter uma relação significativa com a técnica operatória[15]. As técnicas cirúrgicas desenvolvidas por Duhamel e Mondragon foram as utilizadas no tratamento da DH dos pacientes incluídos nesse estudo. Na técnica de Duhamel, a reconstrução faz-se num segundo tempo, após a colostomia descompressiva, pelo abaixamento do cólon pelo espaço retrorretal e anastomose laterolateral com o reto que não é ressecado, mantendo assim as propriedades sensitivas do mesmo[16]. A técnica de Mondragon é executada em apenas um tempo pelo abaixamento do cólon via transretal endoanal e anastomose coloanal direta[17]. Na presente casuística, não houve diferença estatística quanto à presença de sintomas e o método de realização do procedimento cirúrgico. Uma revisão sistemática e metanálise, incluindo 280 pacientes, concluiu que há maior associação da técnica *pull-through* endoanal transretal com enterocolite em até dois anos do pós-operatório quando comparada à de Duhamel. Os pesquisadores não avaliaram a incidência de constipação no pós-operatório[18]. Num estudo retrospectivo envolvendo os pacientes operados em um único serviço num período de 18 anos, a técnica de Mondragom associou-se à menor frequência de constipação no pós-operatório[19].

Uma análise das queixas referidas em médio e longo prazo no pós-operatório da DH aponta prevalência de sintomas que podem ser explicados por distúrbios da motilidade intestinal, como a incontinência fecal retentiva ocorrendo em 48% e a constipação intestinal em 10 a 30% dos pacientes[19]. As altas prevalências de tais distúrbios têm originado estudos que avaliam os elementos anatomofuncionais que controlam a função motora intestinal.

Schulten et al. (2000)[20] revisaram cortes histológicos de uma série de 101 pacientes e demonstraram que padrões anormais de inervação intrínseca se associam a distúrbios da motilidade intestinal. Newman et al. (2003)[12] não observaram nenhuma diferença estatística entre a evolução dos pacientes com cólon remanescente normal e anormalmente inervados pelo plexo mioentérico. Foi visto também que 30% dos pacientes com inervação normal tiveram um resultado pós-operatório complicado, indicando que a inervação intrínseca normal do cólon remanescente não garante um resultado favorável e que outros fatores condicionam a evolução pós-cirúrgica.

Alterações no número de células intersticiais de Cajal (CIC), de neurônios da submucosa e da expressão de neurotransmissores por neurônios entéricos, foram relatadas

Tabela 2. Distribuição de 24 pacientes operados por Doença de Hirschsprung, de acordo com a presença ou não de sintomas clínicos no pós-operatório e o número de células de Cajal encontrado no seguimento intestinal ganglionar remanescente.

PACIENTE	IDADE PRIMEIROS SINTOMAS	IDADE CIRURGIA DE RECONSTRUÇÃO	TIPO DE CIRURGIA	SINTOMA PÓS OPERATÓRIO	CONTAGEM DE CÉLULAS DE CAJAL
1	Desde o nascimento	4 dias de vida (1º tempo) 1 ano (2º tempo)	Hartman Duhamel	Ausência de sintomas	1
2	Desde o nascimento	5 anos e 6 meses	Mondragon	Ausência de sintomas	4
3	Desde o nascimento	1 mês	Mondragon	Constipação	0
4	15 dias de vida	1 mês (1º tempo) 2 anos (2º tempo)	Mondragon	Ausência de sintomas	1
5	7 dias de vida	10 meses	Duhamel	Distensão + DAR + Constipação	1
6	3 dias de vida	3 dias de vida 2 anos e 3 meses	Duhamel	Diarreia	2
7	Desde o nascimento	1 ano e 9 meses	Duhamel	DAR + HI alternante	0
8	Desde o nascimento	2 anos e 6 meses	Duhamel	Distensão abdominal + Constipação	0
9	1 mês de vida	3 anos e 11 meses	Mondragon	Constipação + DAR	3
10	Desde o nascimento	1 ano e 4 meses	Mondragon	Constipação	4
11	8 dias de vida	5 meses	Mondragon	Constipação	4
12	Desde o nascimento	3 anos e 5 meses	Duhamel	Constipação	4
13	Desde o nascimento	2 anos e 5 meses	Duhamel	Obstruções (bridas) + DAR + distensão abdominal	1
14	Desde o nascimento	3 anos e 2 meses	Duhamel	Estenose de reto e ânus – Reintervenções cirúrgicas	1
15	Desde o nascimento	3 meses	Mondragon	Diarreia	0
16	Desde o nascimento	8 anos e 4 meses	Duhamel	Constipação	2
17	Desde o nascimento	1 ano	Mondragon	Diarreia	1
18	1 ano e 6 meses	3 anos e 10 meses	Mondragon	Ausência de sintomas	6
19	Desde o nascimento	10 meses	Mondragon	Ausência de sintomas	1
20	14 dias de vida	2 meses	Mondragon	Distensão + Constipação	1
21	Desde o nascimento	7 anos e 8 meses	Duhamel	Constipação	1
22	Desde o nascimento	1 mês	Mondragon	Distensão abdominal + Vômitos	1
23	Desde o nascimento	2 meses	Duhamel	Constipação	0
24	1 mês de vida	2 meses	Duhamel	Distensão abdominal + vômitos	7

DAR = Dor abdominal recorrente; HI = Hábito intestinal.

Tabela 3. Distribuição de 24 pacientes com doença de Hirschsprung, de acordo com a técnica cirúrgica de reconstrução e queixas clínicas referidas no seguimento pós-operatório.

TIPO DE CIRURGIA	NÚMERO DE CIRURGIAS REALIZADAS	Pacientes que evoluíram sem sintomas	Pacientes que evoluíram com sintomas
DUHAMEL	12	4	8
MONDRAGON	12	3	9

p=1,000 teste exato de Fisher.

no íleo e no cólon proximal ao segmento agangliônico em camundongos[21]. A partir da primeira década dos anos 2000, alterações histológicas das CICs passaram a ser investigadas em estudos clínicos.

As CICs desempenham um papel crítico na motilidade gastrointestinal. Anatomicamente estão acopladas às células musculares lisas da parede intestinal e apresentam propriedades de membrana que lhes confere atividade de marca passo, responsável pela geração das ondas lentas - variações regulares da atividade elétrica intracelular das células musculares lisas. As mudanças de atividade elétrica geram a excitação das células musculares o que lhes permite responder a estímulos neurais e hormonais que modulam a atividade contrátil[22,23].

Raros estudos clínicos avaliaram a relação entre DH e a contagem numérica das células de Cajal no segmento remanescente ganglionar. Os resultados disponíveis têm demonstrado que pode haver redução numérica e/ou distúrbios nas redes de comunicação das CIC c-kit positivo no intestino agangliônico e na zona de transição[24-28]. Em 2005, a pesquisa dessas células no segmento intestinal remanescente ganglionar de 15

crianças identificou contagem normal das CIC em 13 pacientes assintomáticos e redução significativa em dois pacientes que evoluíram com constipação grave e persistente[28]. Em outro relato, a contagem de células de Cajal no cólon ganglionar de 11 crianças com DH identificou em um único paciente sintomático redução significativa da CIC[14]. Gfroerer e Rolle (2013)[24], avaliando os relatos de casos disponíveis, concluíram que existe considerável heterogeneidade na expressão das CIC no intestino ganglionar dos pacientes com DH e que os diferentes padrões de expressão poderiam ser devidos às diferenças de tamanho dos segmentos intestinais acometidos, diferenças no tempo até a ressecção do segmento aganglionar e, ainda, diferenças nos métodos de contagem das células.

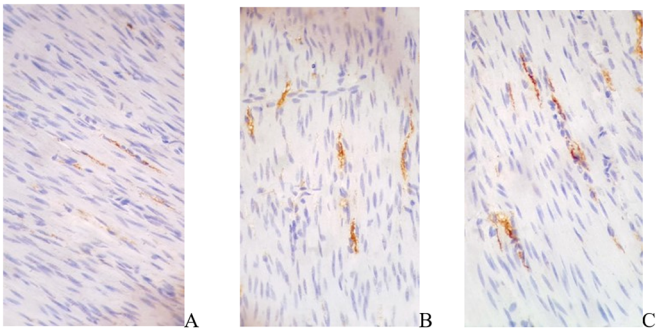

Figura 1. A. Duas células de Cajal c-Kit em um CMA; **B.** Cinco células de Cajal c-Kit em um CMA; **C.** Seis células de Cajal c-Kit em um CMA.

Argumenta-se que no segmento aganglionar do intestino na DH, que por definição é desprovido de neurônios entéricos, as CIC não se desenvolveriam normalmente pois, no indivíduo saudável, ocorrem em íntima associação com os neurônios ou fibras nervosas do sistema nervoso entérico[5]. Porém, estudos de microscopia óptica e eletrônica em cólon de ratos mostraram que as CIC têm origem não neural, desenvolvendo-se a partir de um precursor comum com as células musculares lisas, confirmando sua natureza mesenquimal, independente da inervação intrínseca[23].

Sintomas gastrintestinais são comuns após a cirurgia de ressecção na DH. A hipótese de que a contagem de CIC no segmento ganglionar de próximo à zona de ressecção cirúrgica em pacientes operados por DH teria valor preditivo para a ocorrência de sintomas gastrintestinais pós-operatórios não pode ser confirmada na amostra estudada. Embora a maioria dos casos apresente um baixo número de CIC, a contagem dessas células não se associou significantemente à ocorrência desses sintomas. Alonso et al. (2012)[10], também não identificaram associação entre função motora colônica, medida por um score de constipação e o número de células de Cajal, identificadas pela mesma técnica utilizada em nosso estudo, em pacientes com megacólon chagásico[10]. Possivelmente, a relação de causa e efeito associada aos sintomas pós-operatórios na DH envolva fenômenos mais complexos e injúria de tipos específicos da CIC, não passíveis de identificação pela técnica utilizada.

REFERÊNCIAS

1. Hagger R, Finlayson C, Kahn F, Oliveira R, Chimelli L, Kumar D. A deficiency of interstitial cells of Cajal in Chagasic megacolon. Auton Nerv Syst. 2000;80(1-2):108-11.
2. Santos Júnior JCM. Megacólon - Parte I: doença de Hirschsprung. Rev Bras Coloproct. 2002;3:196-209.
3. Kessmann J. Hirschsprung's disease: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2006 Oct;74(8):1319-22.
4. Burkardt DD, Graham Junior JM, Short SS, Frykman PK. Advances in Hirschsprung disease genetics and treatment strategies: an update for the primary care pediatrician. Clin Pediatr (Phila). 2014 Jan;53(1):71-81.
5. Tjaden NEB, Trainor PA. The developmental etiology and pathogenesis of Hirschsprung disease. Transl Res. 2013 Jul;162(1):1-15.
6. Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, et al. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. J Med Genet. 2008 Jan;45(1):11-4.
7. Green HL, Rizzolo D, Austin M. Surgical management for Hirschsprung disease: a review for primary care providers. JAAPA. 2016 Abr;29(4):24-9.
8. Langer JC, Rollins MD, Levitt M, Gosain A, Torre L, Kapur RP, et al. Guidelines for the management of postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease. Pediatr Surg Int. 2017 Mai;33(5):523-6.
9. Suzuki S, Suzuki H, Horiguchi K, Tsugawa H, Matsuzaki J, Takagi T, et al. Delayed gastric emptying and disruption of the interstitial cells of Cajal network after gastricischaemia and reperfusion. Neurogastroenterol Motil. 2010 Mai;22(5):585-93.
10. Alonso SEA, Dumarco RB, Rawet V, Seid VE, Bocchini SF, Nahas SC, et al. Reduced population of interstitial cells of Cajal in Chagasic megacolon. Hepatogastroenterology. 2012;59:2147-50.
11. Lee HT, Henning GW, Fleming NW, Keef KD, Spencer NJ, Ward SM, et al. The mechanism and spread of pacemaker activity through myenteric interstitial cells of Cajal in human small intestine. Gastroenterology. 2007 Mai;132(5):1852-65.
12. Newman CJ, Laurini RN, Lesbros Y, Reinberg O, Meyrat BJ. Interstitial cells of Cajal are normally distributed in both ganglionated and aganglionic bowel in Hirschsprung's disease. Pediatr Surg Int. 2003;19:662-8.
13. Gosain A. Established and emerging concepts in Hirschsprung's-associated enterocolitis. Pediatr Surg Int. 2016 Abr;32(4):313-20.
14. Bettolli M, Carli C, Jolin-Dahel K, Bailey K, Khan HF, Sweeney B, et al. Colonic dysmotility in postsurgical patients with Hirschsprung's disease. Potential significance of abnormalities in the interstitial cells of Cajal and the enteric nervous system. J Pediatr Surg. 2008 Ago;43(8):1433-8.
15. Yan BL, Bi LW, Yang QY, Wu XS, Cui HL. Transanal endorectal pull-through procedure versus transabdominal surgery for Hirschsprung disease: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019 Ago;98(32):e16777.
16. Duhamel B. A new operation for the treatment of Hirschsprung's disease. Arch Dis Child. 1960;35(179):38-9.
17. De La Torre L, Langer JC. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung disease: technique, controversies, pearls, pitfalls, and an organized approach to the management of postoperative obstructive symptoms. Semin Pediatr Surg. 2010 Mai;19(2):96-106.
18. Arts E, Botden SM, Lacher M, Sloots P, Stanton MP, Sugarman I, et al. Duhamel versus transanal endorectal pull through (TERPT) for the surgical treatment of Hirschsprung's disease. Tech Coloproctol. 2016;20(10):677-82.
19. Giuliani S, Betalli P, Narciso A, Grandi F, Midrio P, Mognato G, et al. Outcome comparison among laparoscopic Duhamel, laparotomic Duhamel, and transanal endorectal pull-through: a singlecenter, 18-year experience. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2011 Nov;21(9):859-63.
20. Schulten D, Holschneider AM, Meier-Ruge W. Proximal segment histology of resected bowel in Hirschsprung's disease predicts postoperative bowel function. Eur J Pediatr Surg. 2000 Dec;10(6):378-81.
21. Young HM, Newgreen D, Burns AJ. The development of the enteric nervous system in relation to Hirschsprung's disease. In: Ferretti P, Copp A, Tickle C,

Moore G, eds. Embryos, genes, and birth defects. Chichester: John Wiley & Sons; 2006. p. 263-300.

22. Burns, AJ. Disorders of interstitial cells of Cajal. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007;45(Supl 2):S103-S6.
23. Mostafa RM, Moustafa YM, Hamdy H. Interstitial cells of Cajal, the Maestro in health and disease. World J Gastroenterol. 2010 Jul;16(26):3239-48.
24. Gfroerer S, Rolle U. Interstitial cells of Cajal in the normal human gut and in Hirschsprung disease. Pediatr Surg Int. 2013 Set;29(9):889-97.
25. Rolle U, Piotrowska AP, Nemeth L, Puri P. Altered distribution of interstitial cells of Cajal in Hirschsprung disease. Arch Pathol Lab Med. 2002 Ago;126(8):928-33.
26. Newgreen D, Young HM. Enteric nervous system: development and developmental disturbances-part 2. Pediatr Dev Pathol. 2002 Jul/Ago;5(4):329-49.
27. Piotrowska AP, Solari V, Puri P. Distribution of interstitial cells of Cajal in the internal anal sphincter of patients with internal anal sphincter achalasia and Hirschsprung disease. Arch Pathol Lab Med. 2003 Set;127(9):1192-5.
28. Taguchi T, Suita S, Masumoto K, Nagasaki A. An abnormal distribution of C-kit positive cells in the normoganglionic segment can predict a poor clinical outcome in patients with Hirschsprung's disease. Eur J Pediatr Surg. 2005 Jun;15(3):153-8.