

La manometría anorrectal en el diagnóstico neonatal de la enfermedad de Hirschsprung

E. Enríquez Zarabozo, R. Núñez Núñez, R. Ayuso Velasco, I. Vargas Muñoz, J.J. Fernández de Mera*, E. Blesa Sánchez

Servicio de Cirugía Pediátrica, *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Materno Infantil Infanta Cristina. SES. UEX. Badajoz.

RESUMEN

Objetivo. Es conocer la utilidad de la manometría anorrectal (MA) para el *screening* neonatal de la enfermedad de Hirschsprung (EH).

Material y métodos. Se revisan los estudios anomanométricos de 98 neonatos (63 hombres y 35 mujeres) con sospecha clínica de EH. Se valoran las indicaciones de la MA, la edad gestacional, peso, días de vida al test y la realización o no de otros métodos diagnósticos. Se estudia, en reposo, las presiones (mmHg) en la ampolla rectal (AR), canal anal proximal (CAP) y canal anal distal (CAD), y en la fase de estimulación se investiga la presencia o ausencia del reflejo inhibitor del ano (RIA). En los pacientes con ausencia de RIA el estudio se repite semanalmente hasta el final del primer mes, y si persiste la ausencia de RIA, se efectúa biopsia rectal. En estos pacientes, y en aquellos con cuadro de obstrucción intestinal, se realiza enema de contraste.

Resultados. Las indicaciones de la MA son: retraso en la eliminación del meconio, distensión abdominal y/o vómitos en el 61,5 % de los pacientes, obstrucción intestinal en el 16%, estreñimiento en el 15,1% y otras causas en el 7,4%. La edad gestacional media es $35,59 \pm 4,59$ semanas y el peso $2.518 \pm 912,91$ g. La media de edad en el primer test es $15,08 \pm 11,33$ días. Se observa RIA en el primer estudio en 65 pacientes (54 pacientes sanos, tapón meconial 2, íleo meconial 2, displasia neuronal intestinal 1, falso negativo 1, y otros diagnósticos 5), y ausencia de RIA en 27 (EH 20, síndrome de colon izquierdo pequeño 4, hipoganglionismo 1 y falsos positivos 2). En 6 pacientes el primer estudio fue considerado no válido. Los estudios morfológicos confirman la EH en 21 neonatos, en 11 de los cuales el enema de contraste muestra zona de transición. Las presiones en reposo en la AR y en el CAP y CAD no muestran diferencias entre los neonatos con EH y los neonatos sanos. La sensibilidad de la MA para el diagnóstico de la EH es de 95% y su especificidad de 90,24%; la sensibilidad y especificidad de la biopsia rectal es de un 100%. La sensibilidad del enema de contraste es de un 52,3% y la especificidad del 78,6%.

Conclusiones. La MA es un método sencillo, inocuo, de gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico neonatal de la EH. La consideramos indicada en todo RN con sospecha clínica de esta enfermedad, previa a la BRS.

Correspondencia: Ramón Núñez Núñez. Hospital Materno Infantil Infanta Cristina. C/ Damián Téllez Lafuente, s/n. 06010 Badajoz.
E-mail: ranunez2@telefonica.net

Trabajo presentado al XLVIII Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica.

Recibido: Mayo 2009

Aceptado: Febrero 2010

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Hirschsprung; Manometría anorrectal; Biopsia rectal; Reflejo inhibitor del ano; Retraso en la evacuación de meconio.

ANORECTAL MANOMETRY IN THE NEONATAL DIAGNOSIS OF HIRSCHSPRUNG'S DISEASE

ABSTRACT

Objective. To determine the usefulness of anorectal manometry (AM) in neonatal screening for Hirschsprung's disease (HD).

Material and methods. We review the anomanometric studies of 98 newborn (63 males and 35 females) with clinical suspicion of HD, noting the indications of AM, gestational age, weight, age in days at the test, and whether or not other diagnostic methods were performed. Studied at rest were the pressures (mmHg) in the rectal ampulla (RA), proximal anal canal (PAC), and distal anal canal (DAC), and, in the stimulation phase, the presence or absence of a recto-anal inhibitory reflex (RAIR). In patients with no RAIR, the study was repeated weekly until the end of the first month, and if there was still no RAIR a suction rectal biopsy (SRB) was performed. In these patients and those with signs of intestinal obstruction, a contrast enema was carried out.

Results. The indications of AM are: delayed meconium passage, abdominal distension, and/or vomiting in 61.5 % of the patients, intestinal obstruction in 16%, constipation in 15.1%, and other causes in 7.4%. The mean gestational age was 35.59 ± 4.59 weeks, and the weight 2518 ± 912.91 g. The mean age at the first test was 15.08 ± 11.33 days. A RAIR was observed at the first study in 65 patients (healthy 54, meconium plug 2, meconium ileus 2, intestinal neuronal dysplasia 1, false negative 1, and other diagnoses 6), and was absent in 27 (HD 20, small left colon syndrome 4, hypoganglionism 1, and false positives 2). In 6 patients the first study was considered invalid. Histological studies confirmed HD in 21 newborn, in 11 of whom the contrast enema showed a transition zone. There were no differences between healthy and HD newborn in the RA, PAC, or DAC resting pressures. The sensitivity of AM for the diagnosis of HD was 95% and its specificity 90.24%. The sensitivity and specificity of rectal biopsy were 100%. The sensitivity of contrast enema was 52.3%, and its specificity 78.6%.

Conclusions. AM is a simple and safe method with high sensitivity and specificity for the neonatal diagnosis of HD. We consider it indicated prior to SRB in every newborn with clinical suspicion of this disease.

KEY WORDS: Hirschsprung's disease; Anorectal manometry; Rectal biopsy; Recto-anal inhibitory reflex; Delayed meconium passage.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de la defecación son bastante comunes en el recién nacido, y la enfermedad de Hirschsprung (EH) es una de las causas más frecuentes, con una incidencia aproximada de 1 caso por cada 5.000 recién nacidos vivos⁽¹⁾. Más del 90% de los neonatos con esta enfermedad son a término, y del 80-90% de los mismos presentan algún síntoma en los primeros días de vida^(2,3). Si bien, ninguno es patognomónico de la EH, el retraso en la evacuación meconial es el más típico^(1,4). El diagnóstico de esta enfermedad debe ser precoz para prevenir la enterocolitis, su complicación de mayor morbilidad y mortalidad. Sin embargo, a pesar de los grandes avances en el tratamiento de la EH, el diagnóstico en los primeros días de vida continúa siendo difícil, por las limitaciones que en el recién nacido tienen sus métodos de estudio⁽⁵⁾. Diversos autores⁽⁴⁻¹⁰⁾ consideran que la manometría anorrectal (MA) es un test inocuo y muy fiable para el diagnóstico neonatal de esta enfermedad. Otros⁽¹¹⁾, por el contrario, piensan que la MA no es necesaria para el estudio de la EH.

El objetivo es presentar nuestra experiencia con la MA como método de *screening* en neonatos con sospecha clínica de HD y si su utilización puede hacer innecesarios otros métodos de estudio (biopsia rectal o enema de contraste) no exentos de morbilidad, o si estos deben realizarse tras el diagnóstico anomanométrico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisan los registros anomanométricos de 98 recién nacidos (RN) (63 hombres y 35 mujeres) estudiados en los últimos 19 años por sospecha clínica de EH. Se valoran las indicaciones de la MA, la edad gestacional, el peso al nacimiento, los días de vida en el momento del primer test y la realización o no de otros métodos diagnósticos.

La MA se realiza mediante una sonda para RN elaborada en nuestra Unidad de Manometría⁽¹²⁾. Consta de cuatro canales: tres para la toma de presiones anorrectales y otro canal para la distensión del balón rectal de la sonda. Se utilizan un polígrafo portátil (Hellige) para el estudio de los recién nacidos de la planta de neonatología, cuidados intensivos neonatales o quirófono, y un polígrafo PC Polygraf HR Synectics Medical para pacientes ambulatorios. En el estudio manométrico anorrectal se valoran en reposo las presiones (mmHg) en la ampolla rectal (AR), canal anal proximal (CAP) o zona de mayor influencia del esfínter anal interno y canal anal distal (CAD) o zona de mayor influencia del esfínter anal externo; y en la fase de estimulación rectal se investiga la presencia o ausencia del reflejo inhibitorio del ano (RIA), es decir, la relajación o no del canal anal ante un estímulo de distensión rectal. Las distensiones del balón rectal se realizan con estímulos de aire de 1 a 5 ml o más volumen, 2-4 segundos de duración, y con intervalo, entre cada estímulo, de unos 30 segundos. Se considera presencia de RIA (RIA positivo) cuan-

Tabla I Aspectos epidemiológicos. Recién nacidos con sospecha clínica de EH (1989-08).

| | |
|------------------------|---------------|
| Número pacientes | 98 |
| H/M | 63/35 |
| Edad gestacional (sem) | 35,59 ± 4,59 |
| Peso al nacimiento (g) | 2518 ± 912,91 |
| Edad primera MA (días) | 15.08±11.33 |

do la pérdida de presión en el canal anal aparece después del estímulo, es reproducible, progresiva y con una recuperación gradual del tono esfinteriano. Es imprescindible observar las fluctuaciones anorrectales para efectuar el estímulo rectal y evitar falsos RIA. Se debe evitar la manipulación anorrectal en las 24 horas previas al test y no es necesaria la sedación para realizar la MA. En los RN con alimentación oral se aprovecha el período post-prandial inmediato. En los neonatos con ausencia de RIA, el estudio se repite semanalmente hasta el final del primer mes. Ante la sospecha manométrica de EH, se inicia un tratamiento mediante la irrigación rectal (*nursing*) con suero fisiológico a 10/ml/Kg para la descompresión del colon y facilitar el tránsito intestinal distal. En los RN con ausencia de RIA y en aquellos con cuadro de obstrucción intestinal se efectúa, además, enema de contraste (EC). Si al final del primer mes de vida persiste la ausencia del RIA, se realiza la biopsia rectal por succión (BRS), que se realiza con una pinza tipo Noblett (Model SBT-100 Rectal suction biopsy tool), o biopsia rectal de espesor total (BRET) para confirmar el aganglionismo. En la BRS se toman tres muestras (2, 4, 6 cm por encima de la línea dentada) procurando que incluyan submucosa.

Los resultados se tratan mediante la media y desviación típica, y el test de T-Student. La valoración de la validez de la MA y otros métodos diagnósticos de la EH se expresa en porcentaje.

RESULTADOS

En la Tabla I se exponen algunos aspectos epidemiológicos. Las indicaciones de la MA son: retraso en la evacuación de meconio, distensión abdominal y/o vómitos en el 61,5% de los neonatos, obstrucción intestinal en el 16%, estreñimiento en el 15,1% y otras indicaciones en el 7,4%.

Los resultados de la valoración del RIA del primer estudio se resumen en la Figura 1. En este primer estudio se demuestra presencia de RIA en 65 pacientes (Fig. 2), ausencia de RIA en 27 (Fig. 3), y los estudios de 6 RN se consideraron no válidos. La MA se repite en 37 pacientes, por lo que se efectúan un total 168 estudios. En el primer estudio hay 1 falso negativo y 2 falsos positivos. Los controles manométricos de los estudios inicialmente no válidos son normales, evolucionando los 6 de forma favorable. En el paciente con falso negativo persistía la dificultad del tránsito intesti-

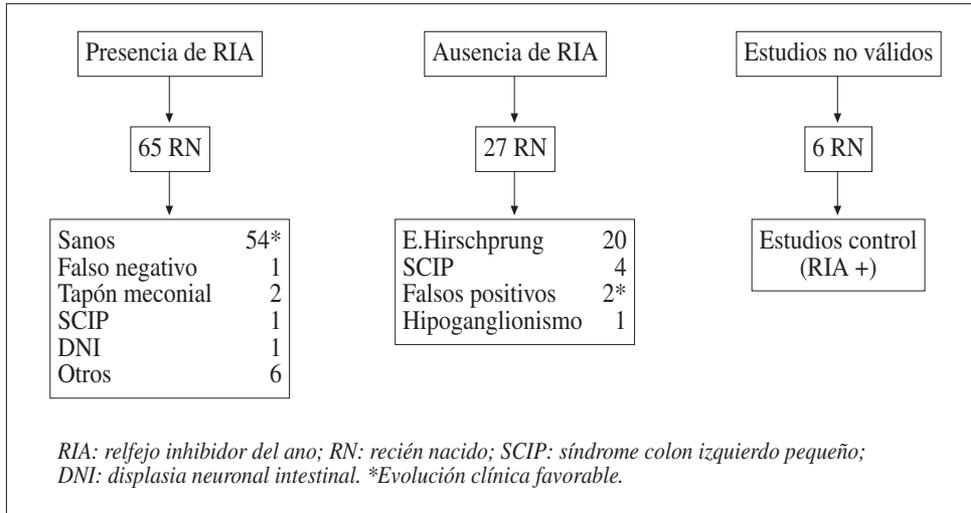


Figura 1. Primer estudio manométrico. Valoración reflejo inhibitor del ano (RIA) en 98 RN con sospecha clínica de EH.

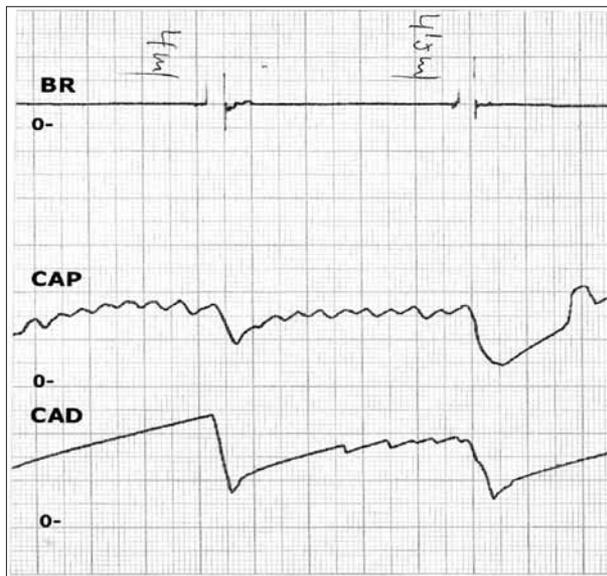


Figura 2. RN de 48 horas de vida con retraso meconial. Se observa presencia de RIA. BR: Balón rectal, CAP: Canal anal proximal, CAD: Canal anal distal.

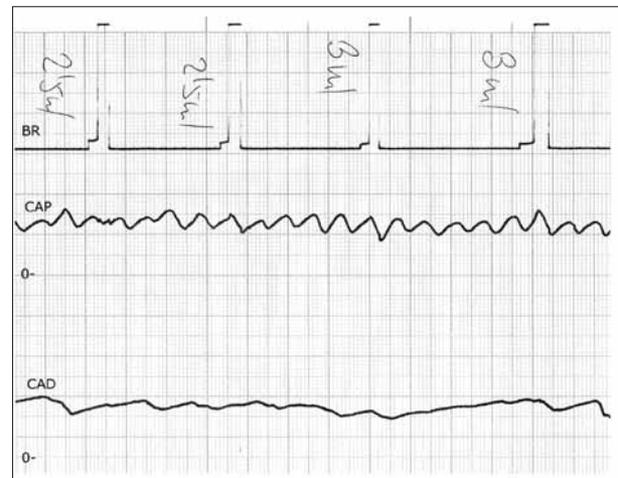


Figura 3. RN de 48 horas. Retraso meconial y distensión abdominal. En el estudio manométrico se observa ausencia de RIA (EH).

nal y en los controles se evidencia ausencia de RIA. En los controles de los 2 falsos positivos se demuestran RIA normales. Las presiones en reposo de la AR, CAP y CAD no muestran diferencias estadísticas significativas entre los neonatos con EH y aquellos con ausencia de esta enfermedad (Tabla II).

El EC se realiza en 44 neonatos. Se observa zona de transición en 16 casos, microcolon en 4 pacientes, bordes lisos y rígidos del colon en 3, retraso en la evacuación de contraste en 3, índice rectosigmoideo anormal en 5, y el EC se considera normal en 15 pacientes. La biopsia rectal se efectúa en 13 casos: BRS en 7 (21 muestras) y BRET en 6. No hubo complicaciones de las biopsias rectales. La biopsia intestinal se realiza en 10 pacientes, laparoscópica en 1 caso, y en 9 durante la realización de ileostomía por cuadros de obstruc-

Tabla II Estudio de las presiones en reposo (mmHg).

| | Ampolla rectal | Canal anal proximal | Canal anal distal |
|-------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| EH | 8,50 ± 2,67* (n=8) | 20,81 ± 6,57* (n=21) | 29,48 ± 12,73* (n=21) |
| No EH | 7,30 ± 2,31* (n=27) | 22,72 ± 7,27* (n=74) | 33,58 ± 14,36* (n=74) |

* $p > 0,005$. EH = Enfermedad de Hirschprung

ción intestinal. Los estudios histológicos confirman el aganglionismo en 21 neonatos, hipoganglionismo en 1 y displasia neuronal intestinal en 1. Como puede verse en la Figura 1, en 15 neonatos se demostraron otros trastornos de la defecación. En la Figura 4 se exponen las características de los 21 neonatos con EH. En nuestro Hospital en el período (1981-88) se

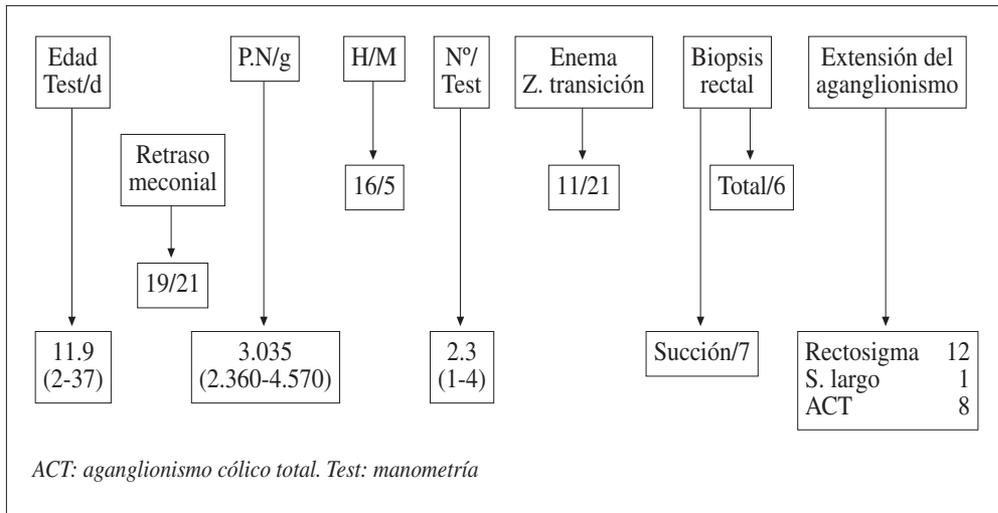


Figura 4. Características de los 21 neonatos con Enfermedad de Hirschsprung

diagnosticaron 13 casos de EH (5 son RN) y entre 1989-08, período en el que ya se dispone de MA, se diagnosticaron 32 pacientes con esta enfermedad, de los que 21 son RN.

La sensibilidad de la MA en el presente estudio es del 95% y su especificidad de 90,24% para el diagnóstico de la EH, la sensibilidad y especificidad de la biopsia rectal son de un 100%, y la sensibilidad y especificidad del primer enema de contraste son 52,3 y 78,26%, respectivamente.

DISCUSIÓN

La sospecha precoz de la EH es imprescindible para prevenir la enterocolitis, su principal complicación, y para realizar el tratamiento quirúrgico en los primeros meses de vida^(7,9). Sin embargo, el diagnóstico neonatal de esta enfermedad es difícil. En el presente estudio, el 90,4% de los RN con EH (n=21) presentan retraso meconial de más de 24 horas. Este síntoma, aunque no específico de esta enfermedad, debe alertar sobre la posibilidad de esta patología, y es referido por algunos autores⁽⁹⁾ como la principal indicación de la MA en el RN.

La BRS se considera como el gold-estándar para el diagnóstico de la EH, pero en el RN, especialmente en los primeros días de vida, tiene limitaciones (falsos negativos, muestras incorrectas) y complicaciones que pueden ser graves (perforación o hemorragia rectal, sepsis)^(4,9,13,14). Por eso, algunos autores⁽⁹⁾, y es también nuestra opinión, realizan la BRS pasado el período neonatal. El EC, que es necesario para conocer la extensión del aganglionismo, en el neonato con esta enfermedad tiene falsos negativos, pues en el 30% de los pacientes no se observa zona de transición. Además, esta tampoco se observa en los aganglionismos cólicos totales^(13,14).

La MA, que en la EH se basa en demostrar la ausencia del RIA, ha sido poco utilizada en el RN, porque tradicionalmente se consideró menos eficaz a esta edad^(15,16). Sin embargo, desde hace más de una década^(12,17) y también por publicaciones recientes^(18,19), se sabe que la MA es tan eficaz para estu-

dio de la EH en el RN (a término y pretérmino) como en otras edades. Así, diversos autores^(4-10,13) han comunicado una fiabilidad de la MA muy similar a la BRS, y superior al EC para el diagnóstico de la EH en el RN.

En el presente estudio, la sensibilidad de la MA para el diagnóstico de la EH es del 95% (1 falso negativo) y la especificidad del 90,24% (2 falsos positivos). Estos resultados coinciden con los referidos en la literatura⁽¹³⁾. Además, desde que se dispone de esta prueba en nuestro Hospital, se han incrementado los diagnósticos de esta enfermedad en los primeros días de vida en un 30%.

En nuestra opinión, la MA realiza 2 funciones importantes en el *screening* neonatal de la EH. Identifica a los neonatos sanos (presencia de RIA), hace innecesaria la biopsia rectal en estos pacientes, como afirman algunos autores^(9,20) y es también nuestro criterio, y selecciona a los posibles enfermos, es decir, a aquellos con ausencia del RIA en los que la BRS sí es imprescindible para confirmar el aganglionismo. En los RN con ausencia del RIA se deben tener en cuenta otras posibles causas del mismo, menos frecuentes, como la DNI (ausencia de RIA en el 30% de los casos)⁽²¹⁾, el hipoganglionismo (ausencia de RIA en el 33% de los enfermos)⁽²²⁾ y en el síndrome de colon izquierdo pequeño⁽⁷⁾. Lo que no está claro es que la ausencia del RIA pueda deberse a una inmadurez del anorrecto. Si bien algunos autores⁽⁹⁾ refieren que en un 4% de los RN se produce un retraso en la aparición del RIA a lo largo del primer mes de vida, otros⁽¹⁸⁾, por el contrario, y es también nuestra opinión, piensan que el retraso en la demostración del RIA puede estar relacionado con problemas técnicos. Recientemente, Lorig et al⁽¹⁹⁾ estudiaron a 10 RN pretérmino (28-31 semanas y un peso de 780 a 1.930 g) con retraso meconial y observaron una función anorrectal normal en todos los RN, es decir, presencia de RIA en todos los pacientes entre el 2º y 5º día de vida. Según estos autores, el retraso meconial podría estar relacionado con la composición del meconio (más viscoso en los RN pretérmino) y con inmadurez de la motilidad del colon.

En esta experiencia, el 6,1% de los registros (primera MA) se consideraron no válidos, cuyas causas son: presiones bajas en el canal anal, ausencia de fluctuaciones anorrectales, o porque el paciente está muy inquieto. En los controles se observa presencia de RIA en todos los casos, con evolución clínica favorable. Algunos autores⁽⁹⁾ recomiendan la sedación (hidrato de cloral o midazolam) para acortar el tiempo de estudio y para disminuir los estudios no válidos. Sin embargo, la sedación puede tener complicaciones (depresión respiratoria)⁽⁹⁾ y hace que la MA deje de ser un método inocuo en el RN.

En el presente estudio, la MA ha permitido instaurar de forma precoz (11,9 días con un rango de 2 a 37 días) los cuidados médicos (nursing) para descomprimir el colon y facilitar el tránsito intestinal distal. De los 21 neonatos con EH, el *nursing* ha evitado la colostomía en 13 enfermos, pero fue necesaria la ileostomía en 8 casos por aganglionismos extensos. Ningún paciente presentó enterocolitis en el preoperatorio.

A pesar de que la MA carece de morbilidad y es muy fiable para el diagnóstico neonatal de la EH, en una reunión reciente de un grupo de cirujanos pediátricos expertos en la EH⁽¹¹⁾ se consideró que la MA no era necesaria para el estudio de esta enfermedad; en todo caso, podría ser útil para el diagnóstico de la acalasia del esfínter interno⁽¹¹⁾. Consideran que la BRS es el método más adecuado para el estudio de esta enfermedad. Sin embargo, se ha descrito un número elevado de BRS normales cuando la indicación de la misma se basa solo en la clínica^(4,14). Así, Alizi et al.⁽²³⁾ han comunicado que solo el 12-17% de las biopsias de pacientes con estreñimiento eran compatibles con EH; es decir, que al 80% de los pacientes se les practicaron las biopsias rectales de forma innecesaria con riesgo de complicaciones. La nueva pinza de BRS (rbi2)⁽²⁴⁾ tiene menor riesgo de complicaciones, menos muestras incorrectas, pero no puede eliminar todos los falsos negativos ni positivos. Recientemente⁽²⁵⁾, se publicó la experiencia de un lactante con alergia a la leche de vaca. La BRS y el enema contraste eran compatibles con la EH (falsos positivos); sin embargo, la MA demostró la presencia del RIA. El paciente se intervino (Soave) y la biopsia rectal mostró células ganglionares normales en los plexos nerviosos. En el presente estudio, la MA seleccionó a los posibles enfermos (EH) por lo que todas las biopsias rectales son patológicas (EH), con 100% de sensibilidad y especificidad. La sensibilidad del enema de contraste para el diagnóstico de la EH (zona de transición) es del 52,3% y la especificidad del 78,26%, inferior a lo referido en la literatura⁽¹³⁾.

En resumen, pensamos que en el RN con sospecha clínica de EH el primer método a utilizar debe ser la MA, pues nos selecciona a los posibles enfermos. La MA se puede hacer en la UCI neonatal, quirófano y se puede repetir las veces necesarias sin ninguna morbilidad. En los neonatos con ausencia de RIA y en aquellos con obstrucción intestinal se debe efectuar EC, que puede ser de ayuda diagnóstica también para otras causas (SCIP, íleo meconial, atresia intestinal). Los estu-

dios manométricos se deben repetir semanalmente hasta el final del primer mes en los pacientes con ausencia del RIA. Si persiste la ausencia, se efectúa BRS para confirmar o descartar la EH. Por último, queremos resaltar que el explorador que realiza la MA (que en nuestra Unidad es una ATS) debe tener mucha paciencia y experiencia con esta técnica en el RN, y debe disponer del tiempo suficiente para efectuarla sin prisas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haricharan RN, Georgeson KE. Hirschsprung disease. *Semin Pediatr Surg.* 2008; 17: 266-275.
2. De Lorijn F, Bøckxstæns GE, Benninga MA. Symptomatology, pathophysiology, diagnostic work-up, and treatment of Hirschsprung disease in infancy and childhood. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007; 9: 245-253.
3. Singh SJ, Croaker GDH, Manglick P, Wong CL, Athanasakos H, Elliott E, Cass D. Hirschsprung's disease: the Australian Paediatric Surveillance Unit's experience. *Pediatr Surg Int.* 2003; 19: 247-250.
4. Guo W, Zhang O, Chen Y, Hou D. Diagnostic scoring system of Hirschsprung's disease in the neonatal period. *Asian J Surg.* 2006; 29: 176-9.
5. Kawahara H, Kubota A, Hasegawa T, Okuyama H, Ueno T, Watanabe T, Morishita Y, Saka R, Fukuzawa M. Anorectal sleeve micro-manometry for the diagnosis of Hirschsprung's disease in newborns. *J Pediatr Surg.* 2007; 42: 2075-9.
6. Emir H, Akman M, Sarimurat N, Kiliç N, Erdo an E, Söylet Y. Anorectal manometry during the neonatal period: its specificity in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *Eur J Pediatr Surg.* 1999; 9: 101-3.
7. Núñez R, Cabrera R, Moreno C, Agulla E, Vargas I, Blesa E. Utilidad de la manometría anorrectal en el diagnóstico neonatal de la Enfermedad de Hirschsprung. *Cir Pediatr.* 2000; 13: 16-9.
8. Zhou XL, Chen FB, Ou BY, Zhang XP, Jiang MZ. Evaluation of clinical value of anorectal manometry for diagnosis of Hirschsprung's disease in neonate. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2004; 42: 681-3.
9. Tuduri Limousin I, Cabo Valdés JA, Moya Jiménez MJ, Granero Cendón R, Fernández Pineda R, Cabrera García R, López-Alonso M. Fiabilidad de la manometría anorrectal para el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung en neonatos. Experiencia de 25 años. *Cir Pediatr.* 2008; 21: 232-4.
10. Huang Y, Zheng S, Xiao X. Preliminary evaluation of anorectal manometry in diagnosing Hirschsprung's disease in neonates. *Pediatr Surg Int.* 2009; 25:41-5.
11. Martucciello G, Pini Prato A, Puri P, Holschneider A M, Meier-Ruge W, Jasonni, Tovar JA, Grosfeld JL. Controversies concerning diagnostic guidelines for anomalies of the enteric nervous system: A report from the fourth International Symposium on Hirschsprung's disease and related neurocristopathies. *J Pediatr Surg.* 2005; 40: 1527-31.
12. Núñez R, Vargas I, Rubio I, Cabrera R, Blesa E. Anorectal manometry in newborn. *Pediatr Surg Int.* 1995; 10:105-7.
13. de Lorijn F, Kremer LC, Reitsma JB, Benninga MA. Diagnostic tests in Hirschsprung disease: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42: 496-505.

14. Diamond IR, Casadiego G, Traubici J, Langer JC, Wales PW. The contrast enema for Hirschsprung disease: predictors of a false-positive result. *J Pediatr Surg.* 2007; 42: 792-5.
15. Holschneider AM, Kellner E, Streibl P, Sippell WG. The development of anorectal continence and its significance in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1976; 11: 151-6.
16. Ito Y, Donahoe PK, Hendren WH. Maturation of the rectoanal response in premature and perinatal infants. *J Pediatr Surg.* 1977; 12: 477-82.
17. López-Alonso M, Ribas J. Technical improvement for anorectal manometry in newborns. *J Pediatr Surg.* 1991; 26: 1215-8.
18. de Lorijn F, Omari TI, Kok JH, Taminiu JA, Benninga MA. Maturation of the rectanal inhibitory reflex in very premature infants. *J Pediatr.* 2003; 143: 630-3.
19. de Lorijn F, Voskuijl WP, Omari TI, Kok JH, Taminiu JA, Benninga MA. Assessment of the rectoanal inhibitory reflex in preterm infants with delayed meconium passage. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 434-7.
20. Jarvi K, Koivusalo A, Rintala RJ, Pakarinen MP. Anorectal manometry with reference to operative rectal biopsy for the diagnosis/exclusion of Hirschsprung's disease in children under 1 year of age. *Int J Colorectal Dis.* 2009; 24: 451-4.
21. Gil-Vernet JM, Broto J, Guillén G. Diagnóstico diferencial Hirschsprung-Neurodisplasia intestinal. Fiabilidad de las pruebas diagnósticas. *Cir Ped.* 2006; 19: 91-4.
22. Zhang HY, Feng JX, Huang L, Wang G, Wei MF, Weng YZ. Diagnosis and surgical treatment of isolated hypoganglionosis. *World J Pediatr.* 2008; 4: 295-300.
23. Alizai NK, Batcup G, Dixon MF, Stringer MD. Rectal biopsy for Hirschsprung's disease: what is the optimum method?. *Pediatr Surg Int.* 1998; 13: 121-4.
24. Hall NJ, Kufeji D, Keshtgar A. Out with the old and in with the new: a comparison of rectal suction biopsies with traditional and modern biopsy forceps. *J Pediatr Surg.* 2009; 44: 395-8.
25. Kawai M, Kubota A, Ida S, Yamamura Y, Yoshimura N, Takeuchi M, et al. Cow's milk allergy presenting Hirschsprung's disease-mimicking symptoms. *Pediatr Surg Int.* 2005; 21: 850-2.