

히르슈슈프룽병의 진단법은 얼마나 신뢰할 만한가?

김한바로, 김대연, 김성철, 남궁정만, 황지희

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아외과

How Reliable Are Diagnostic Methods of Hirschsprung Disease?

Hanbaro Kim, Dae Yeon Kim, Seong Chul Kim, Jung-Man Namgoong, Ji-Hee Hwang

Department of Pediatric Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The purpose of this study was to compare the diagnostic accuracy of the non-invasive diagnostic methods and rectal suction biopsy for the detection of Hirschsprung disease (HD).

Methods: We reviewed diagnostic methods and results retrospectively in patients who underwent anorectal manometry, barium enema and rectal suction biopsy for the diagnosis of HD at Asan Medical Center from January 2000 to December 2012.

Results: There were 97 patients (59 neonates and 38 infants) in the study period. The overall accuracy of anorectal manometry for the diagnosis of HD was 71.1% and its sensitivity was 51.4% (48.1% in neonate and 62.5% in infant, respectively) and its overall specificity was 82.3% (81.3% in neonate and 83.3% in infant, respectively). The Overall accuracy of barium enema was 66.0% (72.8% in neonate and 55.3% in infant, respectively) and specificity of barium enema was 53.2% (56.3% in neonate and 50.0% in infant, respectively). These results were lower than those of anorectal manometry. The overall sensitivity of barium enema was 88.6% (92.6% in neonate and 75.0% in infant, respectively) and it was higher than the sensitivity of anorectal manometry. Histological studies confirmed HD in 35 patients, in one of whom the suction biopsy showed negative finding.

Conclusion: Accuracy of non-invasive methods for diagnosis of HD in our study is lower than those in previous study, so we need to improve the quality of diagnostic tools in our hospital. We conclude that the rectal suction biopsy is the most accurate test for diagnosing HD, so the biopsy to confirm the diagnosis of the HD is very important.

Keywords: Hirschsprung disease, Anorectal manometry, Barium enema, Rectal suction biopsy, Accuracy

서론

히르슈슈프룽병(Hirschsprung disease)은 변비, 복부팽만, 태변배출 지연, 구토 등의 증상을 가진 신생아기 및 영아기 환자에서 의심할 수 있고, 바륨관장검사(barium enema)에서 이행 부위 관찰, 직장항문 내압검사(anorectal manometry)에서 직장항문 억제반사(recto-anal inhibitory reflex)의 부재, 직장흡입생검(rectal suction biopsy)에서 acetylcholinesterase의 발현증가 및 H&E 염색에서 신경절이 관찰되지 않으면 진단할 수 있다. 지금까지의 보고에 의하

면 이 세 가지 검사의 정확도는 매우 다양하고[1,2], 이 세 가지 검사 모두 위음성 혹은 위양성 검사를 나타낸다[3,4]. Emir 등[4]은 36명의 신생아를 대상으로 한 연구에서 직장항문 내압검사의 위양성은 1예, 위음성은 2예를 보고하였고, de Lorijn 등[1]은 직장흡입생검의 위음성을 2예를 보고하였다. 특히 바륨관장검사와 직장항문 내압검사 중 한 가지의 검사만으로는 정확히 진단될 수 없어, 과거 전신 마취하 직장전벽생검이 많이 사용되었다[5]. 하지만 이 검사는 장천공, 출혈, 감염 등의 합병증이 발생할 수 있어 선별검사로서는 적절치 못해 직장흡입생검이 진단의 표준으로 대신하게 되었다

Received: August 4, 2014, Revised: October 1, 2014, Accepted: October 1, 2014

Correspondence: Dae Yeon Kim, Department of Pediatric Surgery, Asan Medical Center Children's Hospital, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea.

Tel: +82-2-3010-3961, Fax: +82-2-474-9027, E-mail: kimdy@amc.seoul.kr

This study was presented at the 30th Annual Congress of Korean Society of Pediatric Surgeons.

Copyright © 2014 Korean Association of Pediatric Surgeons. All right reserved.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

[6,7]. 또한, 이 질환은 임상적 증상이 다양하여 소수에서 신생아가 아닌 영아기 때 진단되어[8] 변비 등의 증상이 있는 영아기 환자에서 히르슈슈프룽병을 감별 진단하는 것은 매우 중요하다. 저자들은 본원에서 시행한 세 가지 검사의 정확도를 알아보고자 본 연구를 계획하였고 이를 각각 신생아 및 영아기로 나눠 각 검사가 연령별로 얼마나 정확성을 가지는지 분석하였다. 또한 각 검사의 정확도 비교를 통하여 비침습적 검사인 바륨관장검사와 직장항문 내압검사의 진단적 의의와 한계를 알아보고, 직장흡입생검의 진단적 가치를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2000년 1월부터 2012년 12월까지 본원 소아외과와 소아과에서 히르슈슈프룽병을 의심하여 바륨관장검사, 직장항문 내압검사 및 직장흡입생검을 모두 시행하였던 97예의 환자를 대상으로 하였다. 대부분의 환자에서 먼저 바륨관장검사를 시행하여 최소한 6시간 후에 지연촬영을 한 다음, 직장항문 내압검사를 시행한 후 직장흡입생검을 시행하였다. 바륨관장검사는 소아영상의학과 전문의 및 전공의에 의해 시행되었고, 소아영상의학과 전문의가 판독하였다. 바륨관장검사 전 직장수지검사나 세척을 위한 관장을 하지 않았고, 이행 부위(transitional zone), 즉 무신경절의 병변이 있는 원위부의 좁은 장관과 근위부 넓은 장관 사이의 급격한 변화나 불규칙 수축(abnormal contraction)이 있는 경우 진단하였다. 신생아의 경우 진단이 불확실한 경우 6시간 후에 지연촬영에서 바륨의 잔존 및 이행 부위를 확인하였고, 이후에 12시간, 24시간 간격으로 촬영하여 진단에 도움을 얻었다. 소아영상의학과 전문의의 판독에서 히르슈슈프룽병이 의심되는 경우도 진단에 포함하였다. 직장항문 내압검사는 2명의 대장항문검사실의 전문간호사가 시행하였고, 환자를 충분히 안정시킨 후 무릎을 굽힌 좌측와위 상태에서 8 channel의 방사형 폴리에틸렌 외경 5.5 mm 도관과 끝에 풍선이 달린 도관을 항문에 삽입하여 공기를 5 mL씩 증가시키면서 주입한 후 직장항문 억제 반사를 확인하였다. 최대 50 mL까지 공기

를 증가시켜 2-5초간 5 mmHg의 압력 변화가 없으면 직장항문 억제반사가 음성인 것으로 소아과 전문의가 판독하였다. 직장흡입생검은 소아외과 전문의가 치상선에서 2-4 cm 상부 6시 방향에서 2곳을 채취하였다. H&E 염색을 시행하여 판독하였고, 이것으로 진단이 확실하지 않을 경우 neuron specific endolase (NSE), S-100 및 neuron-specific nuclear protein (Neu-N) 등의 면역 염색을 하여 신경절의 존재 여부를 확인하였다. 최종 진단은 수술 후 병리조건에서 히르슈슈프룽병으로 진단되는 것을 기준으로 하였다. 모든 자료는 후향적으로 수집하였고, 통계처리는 PASW Statistics version 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 신생아기 및 영아기의 두 군 간 정확도 비교에 카이제곱 검정(chi-square test)을 사용하였고, 각 검사 간의 민감도 및 특이도 비교에는 맥네마(McNemar) 검정을 하였다.

결 과

1. 성별 및 나이

이 연구에 포함된 97예의 환자 중에 신생아는 59예(60.8%), 영아는 38예(39.2%)였다. 남자는 52예(53.6%)였고, 여자는 45예(46.4%)였다. 이 중 히르슈슈프룽병으로 진단받은 환자는 35예였고, 그 중 신생아는 27예, 영아는 8예였다.

2. 바륨관장검사

신생아기에 히르슈슈프룽병으로 진단된 27예 중 25예는 바륨관장검사서 양성이었다고, 영아기 때 히르슈슈프룽병으로 진단된 8예 중 2예는 바륨관장검사서 음성이었다(Table 1). 이 검사의 신생아기 정확도, 민감도, 특이도는 72.8%, 92.6%, 56.3%로 영아기의 55.3%, 75.0%, 50.0%보다 높았고 정확도는 신생아에서 영아보다 통계적으로 유의하게 높았다(72.8% vs. 55.3%; p=0.041). 전체적으로 바륨관장검사의 정확도, 민감도, 특이도는 66.0%, 88.6%, 53.2%였다.

Table 1. Test Results of Barium Enema

Final diagnosis	Neonates (n=59)		Infants (n=38)		Total
	(-)	(+)	(-)	(+)	
HD	2	25	2	6	35
Non HD	18	14	15	15	62
Total	20	39	17	21	97

Values are presented as patients' number.
HD, Hirschsprung disease.

Table 2. Test Results of Anorectal Manometry

Final diagnosis	Neonates (n=59)		Infants (n=38)		Total
	RAIR (+)	RAIR (-)	RAIR (+)	RAIR (-)	
HD	14	13	3	5	35
Non HD	26	6	25	5	62
Total	40	19	28	10	97

Values are presented as patients' number.
HD, Hirschsprung disease; RAIR, recto-anal inhibitory reflex.

3. 직장항문 내압검사

신생아기 이 검사를 시행한 59예의 환자 중 직장항문 억제 반사가 없는 환자는 19예였고 이 중 6예는 위양성이었다 (Table 2). 27예의 히르슈슈프룽병으로 진단된 신생아 중 13예가 직장항문 억제반사가 없어 이 검사의 민감도는 48.1%로 낮았다. 영아기에 검사를 시행한 38예 중 10예가 직장항문 억제반사가 없었고, 이 중 5예가 위양성으로 나타났다. 히르슈슈프룽병으로 진단된 8예 중 5예가 직장항문 억제반사가 없어 영아기 때 이 검사의 민감도는 62.5%였다. 신생아기 이 검사의 정확도, 특이도는 66.1%, 81.3%였고, 영아기 때는 78.9%, 83.3%였다. 전체적으로 직장항문 내압검사의 정확도, 민감도, 특이도는 71.1%, 51.4%, 82.3%였다. 신생아기와 영아기 직장항문 내압검사의 정확도는 두 군 간 통계적인 유의성이 없었다(66.1% vs. 78.9%; $p=0.173$).

4. 직장흡입생검

신생아기 히르슈슈프룽병으로 진단된 27예 중 26예가 직장흡입생검에서 양성이었다고, 1예는 위음성이었다(Table 3). 이 1예는 임상적 증상과 직장항문 내압검사 및 바륨관장검사의 결과가 양성임을 근거로 수술을 시행하여 수술 후 조직 검사에서 히르슈슈프룽병으로 최종 진단되었다. 영아기 히르슈슈프룽병으로 진단된 8예 중 8예 모두가 직장흡입생검에서 양성으로 진단되어 영아기 이 검사의 민감도는 100%였다. 위양성은 97예의 환자 중 신생아 2예, 영아 2예였다. 직장흡입생검의 정확도, 민감도, 특이도는 신생아기에 94.9%, 96.3%, 93.7%였고, 영아기 때 94.7%, 100%, 93.3%였다. 신생아기와 영아기 검사의 정확도는 두 군 간 통계적으로 유의

하지 않았다(94.9% vs. 94.7%; $p=0.969$). 전체적으로 직장흡입생검의 정확도, 민감도, 특이도는 94.8%, 97.1%, 93.5%였다.

5. 정확도의 비교

Table 4는 각 검사의 민감도와 특이도를 짝지어 비교한 표이다. 직장흡입생검은 직장항문 내압검사보다 높은 민감도를 보였고(97.1% vs. 51.4%; $p<0.001$), 바륨관장검사보다 높은 특이도를 보였으며(93.5% vs. 53.2%; $p<0.001$) 각각 통계적으로 유의하였다. 바륨관장검사의 민감도는 88.6%로 직장항문 내압검사의 민감도 51.4%보다 높았고($p<0.001$), 항문직장 압력계측 검사의 특이도 82.3%는 바륨관장검사의 특이도 53.2%보다 높았다($p<0.001$).

고 찰

본 연구에서 히르슈슈프룽병으로 진단된 35예의 환자 중 27예(77.1%)는 신생아기에 진단되고 나머지 8예(22.9%)는 영아기에 진단되어 히르슈슈프룽병을 정확히 조기에 진단하는 것은 아직도 어려운 도전과제이다. 또한 대략 80%의 히르슈슈프룽병 환자들은 신생아 때 증상이 나타나지만[9], 나머지 환자들은 증상이 늦게 나타나 신생아기 태변배출 지연과 영아기 변비 같은 히르슈슈프룽병의 임상증상을 가진 환자에서 병을 의심하고 조기 진단 및 감별 진단하는 것은 중요하다.

바륨관장검사서 이행 부위는 히르슈슈프룽병의 특징적인 소견이지만, 직장수지검사나 관장 후에 다시 바륨관장검사를 시행하게 된다면, 근위부 장관의 감압으로 인해 이행 부위의 관찰이 더욱 어려워지는 단점이 있다. de Lorijn 등[2]은 이 검사의 민감도를 평균 70% (64%-76%)이며, 특이도는 평균 83% (74%-90%)로 보고하고 있다. 국내의 Choi 등[10]의 보고에서 바륨관장검사의 정확도, 민감도, 특이도는 64%, 50%, 100%였다. 이전 연구에서 신생아기 때 이 검사의 정확도는 75.0%이며, 영아기 때 90.5%로 두 군 사이에 통계적 유의성은 없었지만 신생아 검사에서 낮은 정확도를 보였다[5]. 이는 히르슈슈프룽병을 가진 신생아에서 바륨관장검사의 이행 부위를 확인하기 어렵다는 보고들을 뒷받침

Table 3. Test Results of Suction Biopsy

Final diagnosis	Neonates (n=59)		Infants (n=38)		Total
	(-)	(+)	(-)	(+)	
HD	1	26	0	8	35
Non HD	30	2	28	2	62
Total	31	28	28	10	97

Values are presented as patients' number.
HD, Hirschsprung disease.

Table 4. Direct Comparison of Accuracy

	BE	ARM	RSB	p-value		
				BE vs. ARM	BE vs. RSB	ARM vs. RSB
Sensitivity (%)	88.6	51.4	97.1	<0.001	0.375	<0.001
Specificity (%)	53.2	82.3	93.5	<0.001	<0.001	0.118

BE, barium enema; ARM, anorectal manometry; RSB, rectal suction biopsy.

하였다[11]. 하지만 본 연구에서 바륨관장검사의 전체적인 정확도, 민감도, 특이도는 66.0%, 88.6%, 53.2%로, 특히 신생아의 정확도 72.8%는 영아기의 정확도 55.3%보다 높았고 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 본 연구에서 이런 결과의 이유는 신생아의 높은 민감도(25/27예)에서 비롯된 것으로 영아의 환자 수(8예)가 상대적으로 적기 때문이다. Taxman 등[11]은 바륨관장검사의 위음성 결과를 20%, 위양성 결과를 29%로 보고하고 있다. 본 연구의 바륨관장검사의 위양성 결과는 신생아 14예와 영아 15예로 나와, 본 의료기관의 검사의 질적 향상을 필요로 한다는 것을 보여준다. 또한 Rosenfield 등[12]은 히르슈슈프룽병의 바륨관장검사 소견으로 이행 부위 외에 부위의 불규칙 수축, 24시간 이상 바륨 배출 지연 및 바륨이 대변과 혼재한 양상을 보인다고 하였으나 이에 대하여 국내의 Choi 등[10]은 히르슈슈프룽병 진단에 확정적인 소견으로 볼 수 없다고 주장하였다. 본 의료기관에서 시행한 자연촬영 역시 잔존 바륨의 여부를 확인하는 것은 정확한 진단에 큰 도움은 되지 않았다. 이러한 검사적 한계로 인해 바륨관장검사는 선별검사로서 부족하며 수술적 치료 시 수술 범위를 정하고 히르슈슈프룽병으로 배제하는데 의의가 있고, 진단에 있어 전적으로 의존해서는 안 된다고 판단된다.

히르슈슈프룽병의 진단에 있어 직장항문 내압검사는 비침습적이면서 쉽게 시행할 수 있어 폭넓게 시행되고 있는 검사지만 연구마다 다른 결과를 보이고 있다. de Lorijn 등[2]은 이 검사는 높은 특이도(평균 94%, 범위 89%–97%)와 민감도(평균 91%, 범위 85%–95%)를 보고했고, 또 다른 연구에서 낮은 정확도(71.4%)를 보고하고 있다[13]. 본원의 이전 연구에서 이 검사의 정확도, 민감도, 특이도는 91.9%, 75.0%, 96.6%였으나[5] 본 연구에서 이 검사의 정확도, 민감도, 특이도는 이전 연구에 비해 낮았다. 생후 12일 이전 항문 괄약 기능의 생리적 미성숙으로 인해 미숙아나 만삭아 모두에서 직장항문 억제반사가 없을 수 있다는 보고가 있다[14,15]. 본 연구에서 신생아는 평균 13.6일(범위 2–30일)에 검사를 시행하였고, 이러한 연령분포는 본 연구에서 관찰되는 직장항문 내압검사의 높은 위양성의 원인일 수 있다. 또한 도관을 통해 풍선에 공기 주입 시 공기 누출 등의 기술적 문제로 인해 위양성 결과가 나올 수 있다. 최종 결과에서 히르슈슈프룽병으로 진단되었지만 직장항문 억제반사가 없는 경우는 35예 중 18예였다. 본 연구보다 낮지만, 다른 연구에서는 위음성을 26%로 보고하고 있고, 그 이유는 도관의 이동 때문이라고 설명하고 있다[16,17]. 이러한 기술적인 문제는 도관이 직장항문에서 잘 고정되어 움직이지 않는 미세슬리브센서를 가진 직장항문 내압검사(micro-sleeve manometry)로 극복할 수 있다는 보고도 있으며[18] 또 다른 많

은 보고들은 직장항문 내압검사의 진단적 검사로서의 효용성을 높게 평가하고 있다[14,19]. 따라서 본 의료기관의 직장항문 내압검사는 검사자의 교육 및 새로운 기기의 도입 등을 통해 진단적 검사의 질을 개선시킬 필요가 있다.

직장생검은 히르슈슈프룽병을 확진할 수 있는 진단 방법이지만, 전신마취가 필요하고 출혈과 반흔조직이 생기는 문제가 있어 덜 침습적이고, 마취 없이 시행할 수 있는 직장흡입생검은 acetylcholinesterase 염색이 도입된 이후, 직장생검과 거의 비슷한 정확도를 가지는 것으로 알려져 있다[20,21]. 하지만 acetylcholinesterase 염색은 신선동결조직을 사용해야 하며, 염색 양상의 해석도 불분명하거나 어려운 경우가 발생한다[22]. 따라서 본 의료기관에서는 acetylcholinesterase 염색 대신 형태가 더 분명하게 유지되는 포르말린에 고정된 조직에서 H&E 염색을 시행하여 신경절 여부를 확인하였고, 불확실할 경우 추가로 NSE, S-100, Neu-N 등으로 면역염색 후 진단하여 유사한 검사를 얻을 수 있었다. 최근엔 bcl-2와 calretinin 면역조직화학 염색을 하고 있어 추후 결과에 대한 연구가 필요하다. 국내 연구에서 이 검사의 정확도, 민감도, 특이도는 97%, 98%, 96%로 보고했다[10]. 본 연구도 직장흡입생검 조직검사의 정확도는 94.8%로 이 검사가 히르슈슈프룽병 진단에 가장 정확한 방법으로 조사되었다. 또한 직장흡입생검은 바륨관장검사의 특이도(53.2% vs. 93.5%; $p < 0.001$) 및 직장항문 압력계측정 검사의 민감도(51.4% vs. 97.1%; $p < 0.001$)보다 높았고, 통계적으로 유의한 결과였다. 본 연구의 위음성은 1예였는데, 검체의 채취 부위의 다양성 및 점막근육을 포함하지 않고 표면적으로 검체를 채취한 경우, 병리와 의사의 경험 및 염색할 때 기술적 문제가 위음성이 나올 수 있는 이유이다. 또한 신생아에서 효소계(enzyme system)의 미성숙이 위음성의 원인일 수 있다[23]. 위양성 검사는 모두 4예였고, 장기간 추적관찰상 증상이 없는 상태로, 이유는 불명확하다.

본 연구를 요약해 보면, 본원의 히르슈슈프룽병 비침습적 진단검사인 바륨관장검사는 높은 민감도와 낮은 특이도를 보이며, 직장항문 내압검사는 반대로 낮은 민감도와 특이도를 보였다. 또한 두 검사는 이전 연구와는 다른 낮은 정확도를 보여 향후 검사의 질적 향상이 필요할 것으로 보인다. 또한 직장흡입생검은 정확도, 민감도 및 특이도가 가장 높은 검사이고, 히르슈슈프룽병의 진단은 병변이 있는 부위의 조직학적 확인이 중요하다. 하지만, 히르슈슈프룽병의 진단은 어느 한 가지 검사만으로 정확히 진단될 수 없어 임상양상과 진단적 검사 각각의 장단점과 민감도, 특이도 등을 감안하여 신중히 진단하는 것이 중요하다.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

- de Lorijn F, Reitsma JB, Voskuil WP, Aronson DC, Ten Kate FJ, Smets AM, et al. Diagnosis of Hirschsprung's disease: a prospective, comparative accuracy study of common tests. *J Pediatr* 2005;146:787-92.
- 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.
- Osatakul S, Patrapinyokul S, Osatakul N. The diagnostic value of anorectal manometry as a screening test for Hirschsprung's disease. *J Med Assoc Thai* 1999;82:1100-5.
- Emir H, Akman M, Sarimurat N, Kiliç N, Erdoğan 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.
- Kim DY, Kim SC, Kim KM, Kim ER, Kim KS, Kim JS, et al. Diagnosis of Hirschsprung's disease of neonate and infant. *J Korean Assoc Pediatr Surg* 2002;8:1-5.
- Kurer MH, Lawson JO, Pambakian H. Suction biopsy in Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child* 1986;61:83-4.
- Martucciello G, Pini Prato A, Puri P, Holschneider AM, Meier-Ruge W, Jasonni V, et al. 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.
- Noviello C, Cobellis G, Romano M, Amici G, Martino A. Diagnosis of Hirschsprung's disease: an age-related approach in children below or above one year. *Colorectal Dis* 2010;12:1044-8.
- Holschneider AM, Meier-Ruge W, Ure BM. Hirschsprung's disease and allied disorders—a review. *Eur J Pediatr Surg* 1994;4:260-6.
- Choi YI, Choi SO, Park WH. Diagnostic strategy using barium enema and rectal suction biopsy with acetylcholinesterase histochemistry in neonates suspected of having Hirschsprung's disease. *J Korean Assoc Pediatr Surg* 2001;7:105-11.
- Taxman TL, Yulish BS, Rothstein FC. How useful is the barium enema in the diagnosis of infantile Hirschsprung's disease? *Am J Dis Child* 1986;140:881-4.
- Rosenfield NS, Ablow RC, Markowitz RI, DiPietro M, Seashore JH, Touloukian RJ, et al. Hirschsprung disease: accuracy of the barium enema examination. *Radiology* 1984;150:393-400.
- 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.
- Ito Y, Donahoe PK, Hendren WH. Maturation of the rectoanal response in premature and perinatal infants. *J Pediatr Surg* 1977;12:477-82.
- 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.
- Aaronson I, Nixon HH. A clinical evaluation of anorectal pressure studies in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *Gut* 1972;13:138-46.
- Benninga MA, Omari TI, Haslam RR, Barnett CP, Dent J, Davidson GP. Characterization of anorectal pressure and the anorectal inhibitory reflex in healthy preterm and term infants. *J Pediatr* 2001;139:233-7.
- Kawahara H, Kubota A, Hasegawa T, Okuyama H, Ueno T, Watanabe T, et al. Anorectal sleeve micromanometry for the diagnosis of Hirschsprung's disease in newborns. *J Pediatr Surg D* 2007;42:2075-9.
- 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.
- Andrassy RJ, Isaacs H, Weitzman JJ. Rectal suction biopsy for the diagnosis of Hirschsprung's disease. *Ann Surg* 1981;193:419-24.
- Lake BD, Puri P, Nixon HH, Claireaux AE. Hirschsprung's disease: an appraisal of histochemically demonstrated acetylcholinesterase activity in suction rectal biopsy specimens as an aid to diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 1978;102:244-7.
- Yadav L, Kini U, Das K, Mohanty S, Puttegowda D. Calretinin immunohistochemistry versus improvised rapid Acetylcholinesterase histochemistry in the evaluation of colorectal biopsies for Hirschsprung disease. *Indian J Pathol Microbiol* 2014;57:369-75.
- Holschneider AM, Puri P. Hirschsprung's disease and allied disorders. 3rd ed. Berlin, New York: Springer; 2006.