

---

---

Boian V., Bacalîm M., Boian G., Sinişina Lilia, Donea A., Zabun Tatiana

**PROBLEME NEREZOLVATE DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT ÎN  
DISPLAZIILE NEURONALE INTESTINALE LA COPII  
(REVISTA LITERATURII)**

IMSP Institutul de Cercetări Ştiinţifice în Domeniul Ocrotirii Sănătăţii Mamei şi Copilului,  
Laboratorul ştiinţific de corecţie chirurgicală a viciilor congenitale la copii

**Summary**

**DIAGNOSTIC AND TREATMENT UNRESOLVED PROBLEMS OF  
INTESTINAL'S NEURONAL DYSPLASIA IN CHILDREN**

This article represents a review of literature in which actual problems of diagnosis and treatment of intestine neuronal dysplasia in children are described. On the base of a large number of cases authors show us the importance of histomorphologic, histochemical and immunohistochemical methods of investigations in these sick children. Typical morphological changes of enteral neuronal system in congenital and acquired intestinal's neuronal dysplasia are described. These studies show the importance of endoscopic and complete biopsy for the early diagnosis and correct treatment.

**Резюме**

**НЕРЕШЁННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
НЕЙРОНАЛЬНОЙ ДИСПАЗИИ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ**

В данной статье проведен обзор литературы, освещены существующие проблемы в диагностике и лечении нейрональной дисплазии кишечника у детей. Авторы на основании анализа большого количества публикаций подчеркивают необходимость включения в комплексное обследование этих больных гистоморфологических, гистохимических и иммуногистохимических методов исследования. Выявлены характерные изменения энтеральной нервной системы при врожденных и приобретенных формах нейрональной дисплазии кишечника у детей. Подчеркивается значимость эндоскопической и полнослойной биопсии кишечника в своевременной диагностике и лечении этого контингента больных.

Surse recente de literatură denotă faptul că managementul de diagnostic și tratament medico-chirurgical al displaziilor neuronale intestinale (DNI) la copii rămâne în continuare o problemă neîncheiată atât pentru pediatri, cât și pentru chirurghi [4, 6, 8, 19, 31]. Tot mai frecvent se înregistrează adresarea copiilor la medic pentru tulburări disfuncționale ale tractului digestiv rebele la tratament medical [2, 14, 22, 24, 32]. Din statistica centrelor de medicină primară, 5-10% dintre toate adresările la pediatru și circa 25% din totalul vizitelor primare la gastroenterolog, le constituie copiii cu tulburări disfuncționale de tranzit și evacuare intestinală [5, 8, 33, 37, 46]. De regulă, acești copii acuză constipație severă, distensie și dureri abdominale, voma, diaree intermitentă, senzație de balonare cu absența sau reducerea zgomotelor intestinale, borborisme, semne de pseudo-obstrucție intestinală etc. [13, 26, 38, 50, 61, 83]. Pentru desemnarea acestor stări patologice, autorii vizați în problemă, utilizează diferiți termeni sindromali: neuropatie și miopatie digestivă; pseudo-obstrucție intestinală idiopatică; colostază cronică; pseudo-Hirschsprung; megacolon idiopatic; constipație atonică, hipotonică sau spastică; colon inert etc. [51, 53, 64, 71]. Reieșind din pluriterminologia folosită, originea bolii pare a fi multifactorială, cu numeroase particularități clinico-evolutive. Până în prezent nu este obiectiv argumentată etiopatogenia acestor disfuncții. Unii autori văd geneza bolii în anomalii anatomotopografice antropomorfice de colon [52, 70, 73], alții consideră disfuncțiile de tranzit și evacuare intestinală rezultatul dereglărilor regimului alimentar sau exodul tulburărilor psihoemoționale și comportamentale ale copilului [45, 64, 68]. În ultimii anii tot mai frecvent apar publicații care demonstrează

responsabilitatea miopatiilor și neuropatiilor viscerale de disfuncțiile digestive [54, 75, 85, 86].

Pentru prima dată noțiunea de displazie neuronală intestinală (DNI) ca factor cauzal al disfuncțiilor digestive de tranzit și evacuare intestinală a fost definită de către ilustrul cercetător francez Meier-Ruge, care în anul 1971, analizând minuțios rezultatele multiplelor biopsii rectale la copiii cu simptome asemănătoare maladiei Hirschsprung a depistat că ganglionii neuronali a stratului submucos, deși prezenți, manifestau diverse defecte subtile [55, 56]. Ulterior problema DNI ca factor cauzal a disfuncțiilor digestive la copii a preocupat și preocupă reprezentanții diferitor școlii de chirurgie pediatrică [1, 32, 50, 69]. Extinderea ariei posibilităților examenului clinico-paraclinic al bolnavilor cu disfuncții de tranzit și evacuare intestinală a sporit eficacitatea potențialului practico-științific în detalierea etiopatogeniei și morfopatologiei bolii. Actualmente se conturează un concept cert a genezei neurodisplastice a disfuncțiilor digestive la copii [3, 9, 27, 42, 43, 47]. Studii moderne de histomorfologie și histochimie ale biopstatelor colonice la copiii operați pentru megadolicocolon i-au permis lui Prim Puri și coa. [67] să ateste în biopstatele prelevate prezența modificărilor organice în plexurile neuronale intestinale, care se caracterizează prin hipoganglionoză, ganglioni imaturi, absența plexului argirofir, defecte în joncțiunea neuromusculară, anormalități ale celulelor mușchilor netezi etc. La rândul lor Kolezko S. și coa. [39, 40], examinând histomorfologic biopstatele intestinului gros, au depistat forme mixte de disganglionoză intestinală. În unele cazuri au evidențiat hiperganglionoză în plexul submucos (displazie neurointestinală clasică), celule ganglionare hipertrofice fără hiperganglionoză și chiar

---

aganglionoză. Meier-Ruge și coa [55, 56] prezintă date clinico-histomorfologice conform cărora disganglionoză neuronală intestinală poate avea o geneză degenerativă, secundară unor afecțiuni neurologice congenitale. Posibilitatea existenței fenomenului secundar al DNI, ca factor cauzal a disfuncțiilor digestive la copii, a fost pusă în discuție de Sacher P. și coa [70], care nu exclude și originea lor congenitală.

Conform datelor de literatură, aproximativ 70% dintre copiii afectați de disfuncții digestive, prezintă o dinamică pozitivă a bolii dacă li se aplică un tratament conservativ combinat și îndelungat [32, 37, 46]. Există și alte opinii conform cărora, constipațiile disfuncționale din fragedă copilărie, treptat dispar în perioada pubertară, însă cercetările recente demonstrează că o bună parte dintre ei, rămân cronic constipați [34, 72, 79, 80]. Datele prezentate de Воробьев Г. И. și coa. [91] denotă faptul că 60% din pacienții adulți ce se tratau pentru „megadolicocolon idiopatic” suferau de constipație severă din copilărie. În cadrul acestor patologii 52-75% dintre ei dezvoltau diferite complicații. În trecut, copiilor la care se excludea maladia Hirschsprung, în 90% din cazuri se stabilea diagnosticul de constipație idiopatică, motivul fiind potențialul diagnostic limitat [2, 44, 57, 76, 89].

Examinarea ulterioară mai aprofundată a copiilor cu colostază idiopatică, a relevat faptul că ei suferau de sindromul tranzitului intestinal lent (STIL), care a fost doar recent descris în literatura de specialitate [36, 37, 68, 84]. Caracteristici comune pentru STIL la copii sunt: lipsa evacuării conținutului meconial în primele 24 ore de viață, constipații pronunțate pe parcursul primului an de viață, incontinență fecală rebelă la tratament timp de 2-3 ani, bol fecal neformat necâtând la defecații rare, timpul tranzitului colonic lent la scintilograf [62, 64, 65]. Rezultatele studiilor menite să definească anatomia patologică și patofiziologia colonului acestor disfuncții sunt în curs de procesare, deoarece la majoritate din ei se depistează malformații displastice ale inervației intestinale asociate cu motilitate colonică vicioasă. Actualmente este cunoscut faptul că activitatea funcțională adecvată a tractului digestiv este direct dependentă de integritatea corelațiilor anatomo-fiziologice dintre sistemul neuromuscular enteric (SNE) și eficacitatea interacțiunii lui cu sistemul nervos extramural [23, 25, 28, 82, 87].

Aprofundarea studiului modificărilor neurohistochimice și imunohistochimice a biopțatelor intestinale prelevate la diferite nivele de colon în disfuncțiile digestive la copii a demonstrat că DNI ca factor cauzal a bolii poate fi atât de tip izolat, cât și asociat cu maladia Hirschsprung [10, 11, 41, 48, 49, 59, 60, 63]. Conform datelor literaturii de specialitate incidența DNI de tip izolat variază în limitele 1:4000 până la 1:6000 nou-născuți vii, iar tipul asociat cu maladia Hirschsprung se întâlnește în 10 - 49% dintre toate cazurile MH [7, 12, 26, 29, 31, 32, 58].

După 10 ani de cercetări, Meier-Ruge a descris din punct de vedere al simptomelor clinice și modificărilor histomorfologice 2 subtipuri ale DNI. Primul tip (DNI-A) se caracterizează prin aplazia sau hipoplazia elementelor extramurale de inervație simpatică, manifestându-se în perioada nou-născutului prin ocluzie intestinală și diaree cu amestec de sânge. Al doilea tip (DNI-B), al cărui tablou clinic se aseamănă cu maladia Hirschsprung, dar se deosebește de ultima prin deformația structurală congenitală a plexurilor intramurale parasimpatice prezente în stratul submucos [15, 47, 48, 56]. Punerea în evidență a DNI, în multe cazuri, explică lipsa eficacității tratamentului conservativ aplicat pacienților cu forme severe de colostază cronică [51, 65, 72, 75, 78, 81].

Concomitent cu dezvoltarea tehnologiilor medicale, cercetările în direcția dată au evoluat la nivel ultrastructural, ceea ce a oferit posibilitatea aprofundării cunoștințelor despre natura fenomenului dat, însă nici până în prezent nu există răspunsuri la toate întrebările înaintate de problema diagnosticului și tratamentului medico-chirurgical al disfuncțiilor digestive la copii [10, 17, 18, 20, 21, 66, 74, 77, 88]. O serie de publicații abordează aspectele importanței examenului imunohistochimic, histomorfologic și citologic (prin microscopie electronică) a biopțatelor în căutarea diferitor dereglări neuro-musculare și tisulare (dismoze) intestinale la copii, care vizează afectarea sinapselor neuro-musculare și neuro-neuronale, precum și lezarea inervației extramurale, a neuronilor ganglionari, a celulelor enteroendocrine, a țesutului conjunctiv de suport a stratului intermuscular [7, 8, 16, 17, 30, 35, 41, 55, 90].

Despre importanța științifico-practică a perfectării diagnosticului precoce a DNI ne vorbesc studiile efectuate de Berger S. [5], la nou-născuții operați pentru diferite malformații congenitale a tractului digestiv și extradigestiv. S-a constatat, că anume leziunile sistemului neuronal enteric, asociat la aceste malformații, omise diagnostic, au cauzat agravarea evoluției postoperatorii, dezvoltând complicații cu impact decisiv asupra exodului bolii. În contextul celor expuse autorii remarcă importanța biopsiei intestinale intraoperatorii „în plin strat” în cadrul tratamentului etiopatogenic individual adaptat al acestor afecțiuni.

În lucrarea sa „Criteriile histopatologice ale displaziei neuronale intestinale a plexului submucos (tipul B)”, Meier-Ruge cu coautorii au enumerat modificările histologice care permit stabilirea diagnosticului DNI-B și anume: prezența ganglionilor neuronali gigantici în plexul neural submucos (mai mult de 7), hiperplazia plexului submucos, intensificarea activității acetilcolinesterazei (AChE) în fibrele nervoase din *lamina propria* și activitatea scăzută a succinatdehidrogenazei (SDH) în celulele nervoase [55]. A fost menționat drept cel mai veridic criteriu prezența ganglionilor neurali gigantici în plexul neural submucos, restul criteriilor suferind modificări de vârstă, care dispar pe măsura maturizării SNE.

Folosind aceste criterii autorul a diagnosticat DNI-B la 27% dintre pacienții examinați, în 8% dintre care DNI-B era asociat cu aganglioneza (maladia Hirschsprung).

Cercetătorii italieni Martucciello G. și coa. [50] au publicat o lucrare consacrată problemei date, în care au prezentat rezultatele testării histochemice și imunohistochemice ale biopitelor la 431 copii cu constipații cronice, depistând diferite forme de disganglioneze în 50% cazuri. Metodele folosite vizau examinarea activității AChE,  $\alpha$ -naftilesterazei, testul imunohistochimic proteic și aprecierea acidului glioxilic.

Meier-Ruge în colaborare cu Longo-Bauer au publicat o lucrare, consacrată elaborării criteriilor metodologice de diagnostic a DNI-B, unde indică faptul că în sine patologia dată este o formă moderată de anomalie congenitală a plexului submucos, însă ea frecvent e asociată de disganglioneza oligoneuronală a plexului neural mienteric sau de aganglioneza unei porțiuni colonice [56]. Deci depistarea DNI-B prin biopsia endoscopică a mucoasei intestinale atenționează suspjecția la aganglioneză, ca o formă mai gravă a displaziei neuronale intestinale, ce necesită corecție chirurgicală inevitabilă.

Inervarea anormalică a joncțiunilor neuromusculare a peretelui intestinal în cazul DNI-B a fost descrisă pentru prima dată în literatura de specialitate cu puțin timp în urmă [15, 47, 48]. Cercetătorii brazilieni

A.Nogueira și coaut. au publicat o lucrare consacrată metodelor histochemice și imunohistochemice în cadrul examinării disganglionezei colonice, în care au încercat să aprecieze legătura dintre modificările patologice din sinapsele neuromusculare, criteriile clasice ale disganglionezelor și manifestărilor lor clinice [63]. Autorii au examinat bioptelele rectale și de colon în plin strat, folosind următoarele metode histochemice: determinarea acetilcolinesterazei (AChE), lactatdehidrogenazei (LDH), succinatdehidrogenazei (SDH), precum și metode imunohistochemice: test de adeziune moleculară a celulelor neuronale (NCAM) și aprecierea fibrelor nervoase SY-imunoreactive cu ajutorul SY anticorpilor. S-a constatat lipsa legăturii dintre manifestările clinice ale DNI-B pe de o parte și modificările patologice ale fibrelor nervoase NCAM și SY-imunoreactive, activității AChE, gradul de maturitate și heterotopia ganglionară pe de altă parte. În concluzii autorii conchid, că DNI-B nu este rezultatul modificărilor patologice din partea joncțiunilor neuromusculare.

Din cele expuse rezultă că problema diagnosticului și tratamentului DNI la copii rămâne incomplet elucidată și necesită aprofundarea studiului nu numai în contextul afecțiunilor disfuncționale de tranzit și evacuare intestinală, dar și altor anomalii congenitale digestive și extradigestive.

#### BIBLIOGRAFIE

1. Attie T, Till M, Pelet A, et al. Mutation of the endothelin-receptor B gene in Waardenburg-Hirschsprung's disease. *Hum Mol Genet* 1995;4:2407-9. [PubMed].
2. Banani S.A., Foroootan H.R., Kumar P.V. Intestinal neuronal dysplasia as a cause of surgical failure in Hirschsprung's disease: A new modality for surgical management. *Journal of Pediatric Surgery*, April 1996, Vol. 31, Issue 4, Pages 572-574
3. Barone V, Weber D, Luo Y, Brancolini V, Devoto M, Romeo G. Exclusion of linkage between RET and neuronal intestinal dysplasia type B. *Am J Med Genet*. 1996 Mar 15;62(2):195-198. [PubMed]
4. Berger S, Linke F, Tiling S, Kap-herr SH. The clinical relevance of non-classified dysganglioneoses and implications for a new grading system. *Pediatr Surg Int*. 2002 Sep;18(5-6):361-7. Epub 2002 Jul 17.
5. Berger S, Ziebell P, Offsler M, Hoffman-von Kapherr S. Congenital malformations and perinatal morbidity associated with intestinal neuronal dysplasia. *Pediatr Surg Int*. 1998 Sep;13(7):474-9. [PubMed].
6. Berger S., Linke F., Tiling S. et al The clinical relevance of non-classified dysganglioneoses and implications for a new grading system. *Pediatric Surgery International*, July 2002, Volume 18, Issue 5-6, pp 361-367
7. Berry CI. Intestinal neuronal dysplasia: does it exist or has it been invented? *Virchows Arch* 422, 1993, p.183-184. [PubMed].
8. Bidaud C, Salomon R, Van Camp G, et al. Endothelin-3 gene mutations in isolated and syndromic Hirschsprung disease. *Eur J Hum Genet* 1997;5:247-51. [PubMed].
9. Boian G. Sindromul de colostază cronică la copil. Probleme de diagnostic și tratament medico-chirurgical. Chișinău 2011, 247p
10. Boian G., Boian V., Vahrameev A., Rusu V. Valoarea informativ-diagnostică a examenului manometric multimodal în diagnosticul afecțiunilor neuromusculare displastice intestinale la copil. *Buletin de perinatologie*, Chișinău, 2009, nr.4 (44), P. 50-56
11. Boian G., Fuior I., Boian V. Leziunile ultra-structurale de colon și valoarea lor informativ diagnostică în Sindromul de Colostază Cronică (SCC) la copiii Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Chișinău. nr. 3 (7), 2006, p. 167-175
12. Boian G., Fuior I., Boian V. Paralele clinico-morfologice în Sindromul de Colostază Cronică la copiii Buletin de perinatologie. Chișinău. nr. 1, 2006, p.45-48
13. Boian G., Fuior I., Boian V., Bacalim M. Displazia neuronală intestinală (DNI) adițional la alte malformații congenitale (MC) - opțiuni de diagnostic și tratament la nou-născuți. *Buletin de perinatologie* Chișinău. nr. 1, 2007, p.19-23
14. Borchard F, Meier-Ruge W, Wiebecke B, Briner J et al. Innervationsstörungen des Dickdarms — Klassifikation und Diagnostik. *Pathologie* 12, 1991, p.171-174. [PubMed].
15. Borchard F, Meier-Ruge W, Wiebecke B, et al. Disorders of the innervation of the large intestine-classification and diagnosis. Results of a consensus conference of the Society of Gastroenteropathology, 1 December 1990 in Frankfurt/Main. *Pathologie* 1991;12:171-4. [PubMed].
16. Bruder E., Meier-Ruge W.A. Intestinale neuronale Dysplasie Typ B. *Der Pathologe*, March 2007, Volume 28, Issue 2, pp 137-142
17. Carvalho J. L., Campos M., Soares-Oliveira M., Estevão-Costa J. Laparoscopic colonic mapping of dysganglioneosis. *Pediatric Surgery International*, July 2001, Volume 17, Issue 5-6, pp 493-495
18. Chalazonitis A, Rothman TP, Chen J. et al. Age-dependent differences in the effects of GDNF and NT-3 on the development of neurons and glia from neural crest-derived precursors immunoselected from the fetal rat gut: expression of GFR  $\alpha$  in vitro and vivo. *Dev Biol* 1998;204:385-406.
19. DeChiara Tm, Vejsada R, Poueymirou Wt et al. Mice lacking the CNTF receptor, unlike mice lacking CNTF, exhibit profound motor neuron deficits at birth. *Cell* 1995;83:313-22.
20. Felix A. Offner Intestinale Pseudoobstruktion: Klassifikation und Pathologie. *Coloproctology*, February 2000, Volume 22, Issue 1, pp 1-13

- 
21. Garipey CE, Cass DT, Yanagisawa M. Null mutation of endothelin receptor type B gene in spotting lethal rats causes aganglionic megacolon and white coat color. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:867-72. [PubMed].
  22. Gath R, Goessling A, Keller KM et al. Analysis of the RET, GDNF, EDN3, and EDNRB genes in patients with intestinal neuronal dysplasia and Hirschsprung disease. *Gut* 2001;48:671-5. [PubMed].
  23. Georges L. Kaiser Constipation. Symptoms and Signs in Pediatric Surgery, 2012, pp 359-374
  24. Gershon MD. Endothelin and the development of the enteric nervous system. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:985-88. [PubMed].
  25. Gillick J., Tazawa H., Puri P. Intestinal neuronal dysplasia: Results of treatment in 33 patients. *Journal of Pediatric Surgery*, May 2001, Vol. 36, Issue 5, Pages 777-779
  26. Greenstein Baynash A, Hosoda K, Giaid A. et al. Interaction of endothelin-3 with endothelin-B receptor is essential for development of epidermal melanocytes and enteric neurons. *Cell* 1994;79:1277-85. [PubMed].
  27. Hanimann B, Inderbitzin D, Briner J, Sacher P. Clinical relevance of Hirschsprung-associated neuronal intestinal dysplasia (HANID). *Eur J Pediatr Surg*. 1992 Jun;2(3):147-149. [PubMed]
  28. Hanna M. , Romanska MD et al. Idiopathic constipation is not associated with increased NCAM expression on intestinal muscle. *Digestive Diseases and Sciences*, July 1996, Volume 41, Issue 7, pp 1298-1302
  29. Hearn CJ, Murphy M, Newgreen D. GDNF and ET-3 differentially modulate the numbers of avian enteric neural crest cells and enteric neurons in vitro. *Dev Biol* 1998;197:93-105. [PubMed].
  30. Hiroyuki Kobayashi, Atsuyuki Yamataka, Geoffrey J Lane, Takeshi Miyano Inflammatory changes secondary to postoperative complications of Hirschsprung's disease as a cause of histopathologic changes typical of intestinal neuronal dysplasia. *Journal of Pediatric Surgery*, February 2004, Vol. 39, Issue 2, Pages 152-156
  31. Hofstra RM, Osinga J, Tan-Sindhunata G. et al. A homozygous mutation in the endothelin-3 gene associated with a combined Waardenburg type 2 and Hirschsprung phenotype (Shah-Waardenburg syndrome). *Nat Genet* 1996;12:445-7. [PubMed].
  32. Holschneider A.M. Morbus Hirschsprung und neuronale intestinale Dysplasie. *Kinderchirurgie*, 2009, pp 339-368
  33. Holschneider A.M. , Puri P. , Homrighausen L.H. , Meier-Ruge W. Intestinal Neuronal Malformations (IND): Clinical Experience and Treatment, *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders*, 2008, pp 229-251
  34. Holschneider AM, Meier-Ruge W, Ure BM. Hirschsprung's disease and allied disorders—a review. *Eur J Pediatr Surg* 1994;4:260-6. [PubMed].
  35. Hong-Yi Zhang, Jie-Xiong Feng, Lei Huang et al. Diagnosis and surgical treatment of isolated hypoganglionosis. *World Journal of Pediatrics*, November 2008, Volume 4, Issue 4, pp 295-300
  36. Hosoda K, Hammer RE, Richardson JA. et al. Targeted and natural (piebald-lethal) mutations of endothelin-B-receptor gene produce megacolon associated with spotted coat color in mice. *Cell* 1994;79:1267-76. [PubMed].
  37. Imaji R., Kubota Y., Hengel P., Hutson J.M. et al. Rectal mucosal biopsy compared with laparoscopic seromuscular biopsy in the diagnosis of intestinal neuronal dysplasia in children with slow-transit constipation *Journal of Pediatric Surgery*, December 2000, Vol. 35, Issue 12, Pages 1724-1727
  38. John M. Hutson, Janet W. Chase, Melanie C. C. Clarke et al. Slow-transit constipation in children: our experience. *Pediatric Surgery International*, May 2009, Volume 25, Issue 5, pp 403-406
  39. Kobayashi H. , Hirakawa H. , Puri P. What are the diagnostic criteria for intestinal neuronal dysplasia? *Pediatric Surgery International*, August 1995, Volume 10, Issue 7, pp 459-464
  40. Koletzko S, Ballauff A, Hadziselimovic F, Enck P. Is histological diagnosis of neuronal intestinal dysplasia related to clinical and manometric findings in constipated children? Results of a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 17, 1993, p. 59-65. [PubMed].
  41. Koletzko S, Jesch I, Faus-Kebetler T et al. Rectal biopsy for diagnosis of intestinal neuronal dysplasia in children: a prospective multicentre study on interobserver variation and clinical outcome. *Gut* 1999;44:853-61. [PubMed].
  42. Krammer HJ, Karahan ST, Rumpel E, Klinger M, Kühnel W. Immunohistochemical visualization of the enteric nervous system using antibodies against protein gene product (PGP) 9.5. *Anat Anz* 175, 1993, p. 321-325. [PubMed].
  43. Krammer HJ. Topographie des ganglionären und aganglionären Plexus des enterischen Nervensystems. *Kontinenz* 2,1993, p. 109-113. [PubMed].
  44. Kunze WAA, Furness JB. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu Rev Physiol* 1999;61:117-42. [PubMed].
  45. Kusafuka T, Puri P. Genetic aspects of Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg* 1998;7:148-55. [PubMed].
  46. Lake BD. Intestinal neuronal dysplasia. Why does it only occur in parts of Europe? *Virchows Arch*. 1995;426(6):537-539. [PubMed]
  47. Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment, and longterm follow up. *Gut*. 1993 Oct;34(10):1400-1404. [PubMed]
  48. Lumb PD, Moore L. Are giant ganglia a reliable marker of intestinal neuronal dysplasia type B (IND B)? *Virchows Arch*. 1998 Feb;432(2):103-106. [PubMed]
  49. Lumb PD, Moore L. Back to the drawing board. Intestinal neuronal dysplasia type B: not a histological entity yet. *Virchows Arch*. 1998 Feb;432(2):99-102. [PubMed]
  50. Maria Mercês Santos, Uenis Tannuri, Maria Cecilia M. Coelho Study of acetylcholinesterase activity in rectal suction biopsy for diagnosis of intestinal dysganglionoses: 17-year experience of a single center. *Pediatric Surgery International*, June 2008, Volume 24, Issue 6, pp 715-719
  51. Martucciello G, Caffarena PE, Lerone M, Mattioli G. et al. Neuronal intestinal dysplasia: clinical experience in Italian patients *Divisione e Cattedra di Chirurgia Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italy. Correspondence to Giovanni Romeo, Lab. Genetica Molecolare, Ist. G. Gaslini, L.go G. Gaslini 5, 16148 Genova, Italy*
  52. Martucciello G., Torre M., Pini Prato A., Lerone M. et al. Associated anomalies in intestinal neuronal dysplasia. *Journal of Pediatric Surgery*, February 2002, Vol. 37, Issue 2, Pages 219-223
  53. Meier-Ruge W, Käufeler RE, Brönnimann P. Classification of inborn malformation of distal gut innervation. In: Hadziselimovic F, Herzog B (eds) *Pediatric gastroenterology: inflammatory bowel disease and morbus Hirschsprung*. Kluwer Academic, Dordrecht Boston London, 1992, p. 177-201. [PubMed].
  54. Meier-Ruge W. Classification of malformations of colorectal innervation. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1991;75:384-5. [PubMed].
  55. Meier-Ruge W. Epidemiology of congenital innervation defects of the distal colon. *Virchows Arch [A]* 420, 1992, p. 171-177. [PubMed].
  56. Meier-Ruge WA, Brönnimann PB, Gambazzi F. et al. Histopathological criteria for intestinal neuronal dysplasia of the submucosal plexus. *Virchows Arch* 1995;426:549-56. [PubMed].
  57. Meier-Ruge WA, Longo-Bauer CH. Morphometric determination of the methodological criteria for the diagnosis of intestinal neuronal dysplasia (IND B). *Pathol Res Pract* 1997; 193(7) :465-9.
  58. Meyrat BJ, Laurini RN. Plasticity of the enteric nervous system in patients with intestinal neuronal dysplasia associated with Hirschsprung's disease: a report of three patients. *Pediatr Surg Int*. 2003 Dec;19(11):715-20. Epub 2003 Dec 19.
  59. Mohamed I. El-sawaf MD, Arnold G. Coran MD, Daniel H. Teitelbaum MD Reoperative Surgery for Hirschsprung Disease. *Reoperative Pediatric Surgery*, 2008, pp 287-309

- 
- 
60. Montedonico Sandra , Cáceres Patricio , Muñoz Natalia et al. Histochemical staining for intestinal dysganglionosis: over 30 years experience with more than 1,500 biopsies. *Pediatric Surgery International*, May 2011, Volume 27, Issue 5, pp 479-486
  61. Montedonico Sandra , Piaseczna Piotrowska Anna, Rolle Udo , Puri Prem Histochemical staining of rectal suction biopsies as the first investigation in patients with chronic constipation. *Pediatric Surgery International*, July 2008, Volume 24, Issue 7, pp 785-792
  62. Montedonico Sandra, Acevedo Sergio, Fadda Bruno Clinical aspects of intestinal neuronal dysplasia. *Journal of Pediatric Surgery*, December 2002, Vol. 37, Issue 12, Pages 1772-1774
  63. Munakata K, Morita K, Okabe I, Sueoka H. Clinical and histologic studies of neuronal intestinal dysplasia. *J Pediatr Surg*. 1985 Jun;20(3):231–235. [PubMed]
  64. Nogueira A, Campos M, Soares-Oliveira M. et al. Histochemical and immunohistochemical study of the intrinsic innervation in colonic dysganglionosis. *Pediatr Surg Int*. 2001 Mar;17(2-3):144-51. [PubMed].
  65. Paul E. Hyman M.D., Nikhil Thapar B.S. Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction. *Pediatric Neurogastroenterology Clinical Gastroenterology*, 2013, pp 257-270
  66. Pelin Oguzkurt, Mehmet Emin Şenocak, Zuhul Akçören, Nebil Büyükpamukçu Diagnostic difficulties in neuronal intestinal dysplasia and segmental colitis. *Journal of Pediatric Surgery*, March 2000, Vol. 35, Issue 3, Pages 519-521
  67. Puffenberger EG, Hosoda K, Washington SS et al. A missense mutation of the endothelin-B receptor gene in multigenic Hirschsprung's disease. *Cell* 1994;79:1257–66.
  68. Puri Prem Hirschsprung's Disease and Variants. *Pediatric Surgery*, 2009, pp 453-462
  69. Raj P. Kapur Motor Disorders, Pathology of Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease, 2004, pp 128-156
  70. Rajalakshmi T., Purnima Makhija, Babu M. K., Usha Kini Intestinal neuronal dysplasia type A The Indian Journal of Pediatrics, October 2003, Volume 70, Issue 10, pp 839-841
  71. Sacher P, Briner J, Hanimann B. Is neuronal intestinal dysplasia (NID) a primary disease or a secondary phenomenon? *Eur J Pediatr Surg*. 1993 Aug;3(4):228–230. [PubMed]
  72. Schärli A. F. Standardization of terminology of intestinal innervation disorders. *Pediatric Surgery International*, August 1995, Volume 10, Issue 7, p 440
  73. Schmittenebecher PP, Gluck M, Wiebecke B. et al. Clinical long-term follow-up results in intestinal neuronal dysplasia (IND). *Eur J Pediatr Surg* 2000;10:17–22. [PubMed].
  74. Schofield DE. What is intestinal neuronal dysplasia? *Pathol Ann* 27, 1992, p. 249–262. [PubMed].
  75. Shirasawa S, Yunker AM, Roth KA. et al. Enx (Hox11L1)-deficient mice develop myenteric neuronal hyperplasia and megacolon. *Nat Med* 1997;3:646–50. [PubMed].
  76. Simpser E, Kahn E, Kenigsberg K, Duffy L, Markowitz J, Daum F. Neuronal intestinal dysplasia: quantitative diagnostic criteria and clinical management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991 Jan;12(1):61–64. [PubMed]
  77. Skinner MA. Hirschsprung's disease. *Curr Probl Surg* 1996;33:389–460. [PubMed].
  78. Smith VV. Isolated intestinal neuronal dysplasia: a descriptive histological pattern of a distinct clinicopathological entity? In: Hadziselimovic F, Herzog B (eds) *Pediatric gastroenterology: inflammatory bowel disease and morbus Hirschsprung*. Kluwer Acad, Dordrecht Boston London, 1992, p. 203–213. [PubMed].
  79. Stoss F, Meier-Ruge W. Diagnosis of neuronal dysplasia in primary chronic constipation and sigmoid diverticulosis — endoscopic biopsy and enzyme-histochemical examination. *Surg Endosc* 5, 1991, p. 146–149. [PubMed].
  80. Stoss F, Meier-Ruge W. Experience with neuronal intestinal dysplasia (NID) in adults. *Eur J Pediatr Surg*. 1994 Oct;4(5):298–302. [PubMed]
  81. Stoss F. Neuronal dysplasia. Considerations for pathogenesis and treatment of primary chronic constipation in adults. *Int J Colorect Dis* 5, 1990, p. 106–112. [PubMed].
  82. Tariq Burki, Liina Kiho, Irene Scheimberg. et al. Neonatal functional intestinal obstruction and the presence of severely immature ganglion cells on rectal biopsy: 6 year experience. *Pediatric Surgery International*, May 2011, Volume 27, Issue 5, pp 487-490
  83. Thambipillai Sri Paran, Udo Rolle, Prem Puri Enteric nervous system and developmental abnormalities in childhood. *Pediatric Surgery International*, December 2006, Volume 22, Issue 12, pp 945-959
  84. Torre M, Martucciello G, Barabino A, Bertagnon M. et al. Constipation and chronic intestinal pseudoobstruction as a clinical expression of intestinal neuronal dysplasia (IND). *Minerva Gastroenterol Dietol*. 1998 Dec;44(4):179-86.
  85. Ure BM, Holschneider AM, Schulten D, Meier-Ruge W. Intestinal transit time in children with intestinal neuronal malformations mimicking Hirschsprung's disease. *Eur J Pediatr Surg*. 1999 Apr;9(2):91-5.
  86. Voderholzer WA, Wiebecke B, Gerum M. et al. Dysplasia of the submucous nerve plexus in slow-transit constipation of adults. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:755–9.
  87. Wedel T, Roblick U, Gleiss J. et al. Disorders of intestinal innervation as a possible cause for chronic constipation. *Zentralbl Chir* 1999;124:796–803.
  88. Wedel T., Roblick U. J., Ott V., Eggert R. et al. Oligoneuronal Hypoganglionosis in Patients with Idiopathic Slow-Transit Constipation. *Diseases of the Colon & Rectum*, January 2002, Volume 45, Issue 1, pp 54-62
  89. Wu JJ, Chen JX, Rothman TP, et al. Inhibition of in vitro enteric neuronal development by endothelin-3: mediation by endothelin B receptors. *Development* 1999;126:1161–73.
  90. Yael Kopelman, George Triadafilopoulos Endoscopy in the Diagnosis and Management of Motility Disorders. *Digestive Diseases and Sciences*, March 2011, Volume 56, Issue 3, pp 635-654
  91. Боян Г., Синицина Л., Давид В., Боян В., Вахрамеев А. Определение нарушений иннервации толстого кишечника у детей с хроническим колостазом. *Украина, Клінічна анатомія та оперативна хірургія – Т.9, № 3, 2010, С.55-57.*
  92. Воробьев Г. И. и другие О причинах хронических запоров у взрослых. *Клиническая медицина*. 1986, Т.64, №10, с. 131-141.