

Las ictericias del recién nacido

Por el Dr.:

FIDEL EGAÑA SEGARRA

CLASIFICACION

- I) Ictericias por trastornos enzimáticos de la conjugación de la bilirrubina:
 - 1) Ictericia fisiológica.
 - 2) Ictericia grave familiar de Grigler-Najjar.
 - 3) Colemia simple familiar de Gilbert y Lereboullet.
 - 4) Ictericia idiopática crónica de Dubin-Johnson.
 - 5) Ictericia familiar no hemolítica con reacción de Van Bergh negativa.
- II) Ictericias por alteraciones metabólicas:
 - 1) Ictericia metabólica por intolerancia a la galactosa.
 - 2) Ictericia por anoxia.
 - 3) Ictericia por hipotermia.
 - 4) Ictericia por hiporitoidismo.
 - 5) Ictericia por hipoproteinemia, etc.
- III) Ictericias hemolíticas.
 - 1) Por anomalías genéticas en la constitución de los hematíes:
 - a) Enfermedad de Minkowski-Chauffard o esferocitosis hereditaria.
 - b) Elipsocitosis.
 - c) Acanthocitosis.
 - d) Ictericia hemolítica congénita no esferocitaria.
 - 2) Por anomalías genéticas en la constitución de la hemoglobina:
 - a) Enfermedad de Herrick o anemia drepanocitaria o falciforme.
 - b) Talasemia.
 3. Por déficit de los enzimas que intervienen en el metabolismo de los hematíes:
 - a) Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.
 - b) Déficit en difosfogliceromutasa.
 - c) Déficit en piruvatekinasa.
 4. Por presencia en la sangre de aglutininas:
 - a) Incompatibilidad fetomaternal en el sistema Rh y ABO.
 - b) Autoanticuerpos al calor.
 - c) Autoanticuerpos al frío.
 - d) Enfermedad de Marchiafava-Micheli.
 - e) Enfermedad de Moschowitz.
 - f) Enfermedad de Lederer-Brill.
- IV) Ictericias por malformaciones congénitas de las vías biliares.
- V) Ictericias por compresión u obstrucción de las vías biliares.
- VI) Ictericias por hepatitis.
 1. De origen septicémico.
 2. De origen viral.

- VII) Ictericias de la sífilis congénita.
- VIII) Ictericias por toxoplasmosis.
- IX) Ictericias por inclusiones citomegálicas.
- X) Ictericias por el herpes generalizado del recién nacido.

Ictericias por trastornos enzimáticos de la conjugación de la bilirrubina.

La hemoglobina de los hematíes, por una serie de procesos enzimáticos, se transforma en bilirrubina, de reacción indirecta insoluble y no eliminable la cual llega al hígado, donde se conjuga con el ácido glucurónico, gracias a la acción de un enzima, la glucuroniltransferasa, convirtiéndose, entonces, en bilirrubina directa, hidrosoluble, eliminable por el intestino y el riñón. La ausencia de uno o varios enzimas va a dar lugar a una retención en el organismo de la bilirrubina indirecta, cuyas manifestaciones clínicas van a depender de la edad del sujeto y de la cantidad de bilirrubina retenida en el organismo.

En el recién nacido, debido a la inmadurez hepática transitoria que padece, la capacidad de glucuroconjugación, es inferior a la del adulto. Este defecto de glucuroconjugación, va a dar lugar a una hiperbilirrubinemia, la cual se demuestra ya en la sangre del cordón. Se comprende que este aumento de la bilirrubina será mayor en el prematuro.

La retención de la bilirrubina indirecta en la sangre va a dar lugar a una ictericia acolúrica, pleocrónica con deposiciones coloreadas e incluso verduzcas. Cuando la tasa de bilirrubina pasa los 15-20 mgrs. % ml., teniendo en cuenta siempre si se trata de un prematuro o de un recién nacido a término, y si la tasa se mantiene elevada, puede dar lugar a graves e irreversibles manifestaciones nerviosas.

Dutton ha señalado, en el feto, que la falta o defecto de la glucuroniltransferasa se acompaña de una disminución considerable de la tasa de ácido uridinodifosfato-glucurónico. Estas características del estado fetal son de corta duración en el recién nacido, mientras que persisten más tiempo en prematuro.

Si el mecanismo de la glucuroconjugación falla en el feto, queda por explicar por qué la bilirrubina no se acumula en su organismo. *Schmid* señala que la bilirrubina no conjugada, pero unida a la seroalbúmina, pasa fácilmente la barrera placentaria.

Mientras no se instale el mecanismo de la glucuroconjugación en los casos de gran inmadurez hepática al final de la primera semana, la bilirrubina no conjugada aumenta pudiendo dar lugar, si la cifra en los 15-18 mgrs % ml., a la ictericia nuclear. Sin embargo, no existe una correlación directa entre la tasa de bilirrubina y la frecuencia de esta complicación, por lo que es preciso admitir la frecuencia de factores sobreañadidos. Según experiencias de *Johnson* y colaboradores y de *Odell*, la ictericia nuclear, más que a una permeabilidad de la barrera hematoencefálica para cierta cantidad de bilirrubina no conjugada, depende del grado de disociación de la unión seroalbúmina-bilirrubina. De ello se deduce, que es la bilirrubina indirecta, libre de toda combinación proteica, la que penetraría en las células de los núcleos grises, ricas en lípidos.

A pesar de todo, existe el hecho de que la bilirrubina no conjugada, en idénticas condiciones, es más tóxica para el cerebro del recién nacido que para el del adulto.

Una vez que la bilirrubina ha penetrado en el cerebro, produce alteraciones de la respiración celular, que según

ha demostrado Zetterström, se deben a blocajes de la fosforilización de las mitocondrias.

El estudio de la duración de vida de los hematíes fotoplacentarios marcados, no muestra grandes diferencias con la curación de vida de los hematíes del adulto, por lo que la hiperbilirrubinemia de los primeros días parece sea debido, menos a una hemólisis excesiva de los hematíes que a un defecto de la glucuroconjugación.

Ictericia de recién nacido. llamada simple o fisiológica.

Se ha visto que la tasa de bilirrubina se encuentra ya aumentada en la sangre del cordón, alcanzando su máximo entre el tercero y quinto día, generalmente antes que el número de hematíes haya disminuido.

Características de la ictericia: Por lo general comienza el segundo o tercer día de la vida y suele ser únicamente de tipo cutáneo. Las orinas son acoloradas y las heces coloreadas. Desaparece de los tres a los quince días de la aparición sin dejar secuelas.

Ausencia de hepatoesplenomegalia

Unas veces, debido a su larga evolución, puede simular una ictericia por malformación o por retención. Otras veces por su rápido comienzo, primeras horas de la vida y, sobre todo, si se trata de una múltipara o mujer que haya recibido una transfusión, puede hacernos temer la existencia de una incompatibilidad sanguínea fetomaternal. La búsqueda de los grupos sanguíneos factor Rh, reacciones de Coombs y de Munk-Andersen, permitirá su eliminación. Una complicación que puede sobrevenir, y más si el niño es prematuro, por un aumento anormal de la tasa de bilirrubina debida a una disminución de la

capacidad del hígado de conjugarla, es la ictericia nuclear.

Teniendo en cuenta si el recién nacido es prematuro o no, si la ictericia aparece inmediatamente después del nacimiento o al cabo de dos, tres días, la zona de alarma de la bilirrubina se sitúa entre los 15-18 mgrs. % ml. a partir de estas cifras se puede pensar en la exanguinotransfusión, siguiendo después de realizarla, midiendo la tasa de bilirrubina hasta que comience su descenso y no encierre peligro.

Ictericia grave familiar o enfermedad de Grigler-Najjar.

Es una enfermedad de tipo congénito, de carácter familiar que afecta a los dos sexos, de transmisión recesiva, no hemolítica con ictericia nuclear, y debido a la ausencia o déficit de la glucuroniltransferasa. La mayor parte de las veces afecta a niños nacidos a término y con un peso normal.

El centro de todo el cuadro clínico está ocupado por la ictericia, cuya aparición coincide habitualmente con la de la ictericia fisiológica, hacia el tercer día de la vida, pero puede aparecer también en su forma precoz, el primero o segundo día, y en su forma tardía, del tercero al décimo día.

Es una ictericia muy parecida a la fisiológica, de color amarillo-anaranjado, diferente de las hemolíticas neonatales, que dejan ver una anemia, y muy distinta de las ictericias por malformación de las vías biliares, que son de color verdoso.

No se acompaña de hepatoesplenomegalia, de síntomas infecciosos ni de signos de insuficiencia hepática, exceptuando el trastorno de la glucuroconjugación.

Las orinas son de color normal y su examen permite eliminar una glucosa o una melituria.

Las heces son oscuras durante toda la enfermedad por la eliminación de estercobilina y bilirrubina conjugada. (M. Kaplan y colab), libre (Moggi, Mori), o mixta (Moggi, Mori).

La ictericia persiste durante toda la vida.

La bilirrubina no conjugada puede alcanzar durante los 10-15 primeros días cifras de 20-45 mgrs % ml; en cambio la concentración de bilirrubina no conjugada permanece normal o ligeramente elevada 2-5 mgrs. % ml. (Kaplan y colab.), 1,62 mgrs. % ml. (Chids y Najjar), 0,8-4,5 mgrs. % ml. (Rosenthal).

En la sangre de estos niños podemos encontrar un hemograma que no muestra más que una ligera anemia, ausencia de esferocitos y de toda tara globular la hemoglobina y las pruebas de hemólisis son normales.

Las manifestaciones nerviosas aparecen casi siempre en el curso de los tres primeros meses, habiéndose descrito un caso de aparición precoz a los tres días, y otros de aparición tardía, de tres a seis años. Esta aparición tan repartida en el tiempo, contrasta con la precocidad constante de la ictericia nuclear de las hemólisis neonatales y del prematuro. El retardo de esta aparición se debe a la lentitud con que asciende la bilirrubina hasta alcanzar el umbral tóxico, la cual permite una madurez de la célula nerviosa y una mayor dificultad para el paso a través de la barrera hematoencefálica.

Las manifestaciones neurológicas tardías pueden ser debidas a una acción constante y progresiva, de la bilirrubina elevada, sobre el sistema nervioso central.

Entre las manifestaciones neurológicas, más frecuentes encontramos: la hipertonia en extensión con rechazamiento de la cabeza hacia atrás, somnolen-

cia, torpor, apatía, trastornos de la deglución, temblor de miembros, movimientos coreoatetósicos, síndrome cerebeloso, crisis convulsiva, nystagmus, ojos en sol poniente, trastornos de la conciencia, el niño no se preocupa de nada, está inerte, apático. El retardo psicomotor aparece enseguida. Este estado se acompaña a menudo de trastornos neurovegetativos graves como hipertemia, obstrucción pulmonar, etc... Se ha descrito algún caso de con hipotonía.

La hipertonia es de tipo extrapiramidal, predominando a nivel de los músculos del tronco, y siendo menos importante a nivel de los miembros, los superiores por lo general, en flexión y los inferiores, en extensión.

En esta enfermedad son frecuentes las convulsiones, no siéndolo, en cambio en la ictericia nuclear de las incompatibilidades y del prematuro. Estas convulsiones ceden mal a los sedantes habituales.

Exploraciones complementarias: fondo de ojo normal; L.C.R., normal, pero de coloración amarillenta; E.E.G. alterado se encuentra formado por ondas lentas, polimorfas, generalizadas, en ocasiones aparecen gran cantidad de ondas punteadas o polipunteadas.

El porvenir de estos enfermos es sombrío. De todos los casos observados hasta octubre de 1966, encontramos: 3 curaciones, 2 enfermos que hacen vida normal, 10 que viven afectados de ictericia nuclear (comprendidos desde los dos meses hasta los veintidós años), y 22 han muerto más o menos rápidamente.

Todos los autores están de acuerdo en admitir que la elevación permanente de la bilirrubina no conjugada en la sangre se debe a un déficit completo o parcial de la glucuroconjugación. Se ha comprobado en numerosos casos, por los métodos habituales (dosaje sanguíneo, biliar y fecal de los pigmentos biliares),

la existencia, en numerosos exámenes, de una tasa elevada de bilirrubina conjugada, en la sangre (2.5 mgrs. % ml.) y que las heces permanecen oscuras durante toda la enfermedad que por la eliminación de estercobilina.

Estos hechos muestran que el déficit de la glucuroconjugación es parcial y que por encima de un fuerte umbral se realiza ésta forzando bien el sistema normal deficitario o bien por otras vías metabólicas distintas. De esta forma se mantiene el equilibrio de la bilirrubina en la sangre (20-30 mgrs. % ml.).

Intentando explicar esta enfermedad, entre otras hipótesis emitidas, *Bamatter* y *Baronier* sostienen que, existiendo un sistema enzimático normal, la conjugación está perturbada por un defecto de la absorción de la bilirrubina no conjugada en el polvo vascular de la célula. Esta hipótesis no podía ser confirmada sin el estudio al microscopio electrónico del parénquima hepático. Este estudio lo realizan *M. Kaplan* y colaboradores, no encontrando lesiones importantes de los hepatocitos, pero sí anomalías del espacio de Disse. En los hepatocitos se señala, sobre todo, la presencia de pigmentos biliares en "mechón de pelo", invisibles al microscopio óptico. Los espacios intrahepatocitarios están muy dilatados. El espacio de Disse se encuentra alterado, pero no del lado del hepatocito, sino por el de la célula endotelial, que a menudo se encuentra destruida. Muchas veces, este espacio está obstruido por fibrillas de colágeno, glicógeno, etc. Los sinusoides sanguíneos, que limitan con el epitelio lesionado, contienen gran número de macrófagos y células de Küpffer. No podemos preguntar ahora, si estas lesiones pueden ser un trastorno de la glucuroconjugación o el origen del déficit enzimático.

Para realizar el diagnóstico de esta enfermedad podemos basarnos sobre varios puntos:

1. Carácter familiar homocigótico; existencia de ictericia nuclear en varios hermanos, padres heterocigóticos.
2. Ictericia neonatal, muy prolongada y que aumenta en poco tiempo.
3. Hiperbilirrubinemia libre, generalmente superior a 20 mgrs. % ml.
4. Normalidad del funcionalismo hepático y falta de todo signo de hemólisis.

La mayor parte de los tratamientos ensayados se han mostrado ineficaces; éxitos alcanzados por unos, se han visto seguidos de fracasos en otros. Entre los tratamientos ensayados merecen destacar: la exanguinotransfusión, la corticoterapia, la luz artificial, por medio de la cual la bilirrubina sufre una fotoxidación convirtiéndose en un producto intermediario fácilmente eliminable; la colantiramina y el carbón activo.

Colemia simple de Gilbert y Lereboullet.

La colemia simple es una enfermedad producida por un déficit de la glucurotransferasa, de carácter familiar genético, que se transmite por la herencia de forma dominante.

Debido a este déficit de glucurotransferasa, existe en la sangre un aumento de la bilirrubina indirecta, pero no en suficiente cantidad como para dar lugar a graves trastornos.

Clínicamente vamos a encontrarnos con niños de color icterico, generalizado, más o menos acentuado, de tipo intermitente, predominando en la cara y extremidades, palma de la mano y planta de los pies.

En la sangre, la tasa de bilirrubina indirecta se encuentra moderadamente

elevada, sin signos de hemólisis y sin alteración de las pruebas de funcionamiento hepático.

Las orinas no contienen pigmentos ni sales biliares, pero la urobilina es positiva en todos los casos; excepcionalmente, y con motivo de una crisis de ictericia o aumento cutáneo de la misma, la reacción de Gmelin o de Deniger pueden ser positivas.

Las heces son de color normal, nunca descoloradas.

En los prematuros, la tasa de bilirrubina indirecta del suero puede sobrepasar el umbral tóxico para la célula nerviosa y dar origen a la ictericia nuclear.

En el examen de la célula hepática al microscopio electrónico, *Bamatter* y *Varonier* han descubierto la existencia de lesiones de las microvellosidades en polo vascular de la membrana, la cual puede ser rota, dejando pasar al espacio de Disse el contenido citoplasmático. Estas lesiones hablan en favor de un defecto de la absorción de la bilirrubina libre por reducción del número de microvellosidades, por obstrucción del espacio de Disse y por desaparición del ATP.

Como por lo general esta enfermedad es compatible con la vida, los enfermos al crecer son de pequeña talla y presentan frecuentes trastornos digestivos.

Ictericia idiopática crónica de Dubin-Johnson.

Enfermedad icterígena de carácter familiar, debida a una alteración congénita en el metabolismo de la bilirrubina. Esta alteración no la encontraremos en la glucuroconjugación, que se realiza normalmente sino en los mecanismos excretorios de la bilirrubina, la que después de conjugada, vuelve de nuevo a la sangre.

En una gran parte de los casos, la ictericia comienza en el período neonatal, pudiendo desaparecer después de

este período y permanecer latente durante los primeros meses o años de la vida, para manifestarse más tarde y, ya, prolongarse durante toda la vida.

Los exámenes de laboratorio muestran un aumento de la bilirrubina conjugada en la sangre, disminución del pigmento en las heces y eliminación por las orinas. Los estudios hematológicos: Coombs, catabolismo de la hemoglobina, tiempo de duración de los hematíes, etc., excluyen un aumento de la hemólisis.

Casi todas las pruebas de funcionalismo hepático son normales. A menudo se encuentra una retención patológica de la bromosulfoftaleína y, en ocasiones, un ligero aumento de las fosfatasa alcalinas.

El hígado se encuentra muy pigmentado, localizándose el pigmento en las células parenquimatosas, de preferencia en la parte central de cada lóbulo. Los estudios biológicos han demostrado que este pigmento no es hemosiderina ni bilis, sino que se trata de un pigmento que se tiñe por el Sudan negro B en cortes parafinados; es argentófilo, se colorea por fuschina básica y por otras coloraciones básicas; es insoluble en agua, alcohol, éter, benceno, cloroformo, álcalis y ácidos diluidos.

Muchas veces durante el período del recién nacido, se confunde esta ictericia con la producida por la obstrucción de las vías biliares. El estudio del pigmento hepático, la colecistografía, con ayuda de la prueba de la bromosulfoftaleína, podrán aclarar el diagnóstico.

Ictericia familiar no hemolítica con reacción de Van de Berg directa.

Descrita el año 1948 por *Rotor, Mahan* y *Florentin* en Filipinas.

Es también, una ictericia que aparece en período neonatal, de características

clínicas similares a la enfermedad de Dubin-Johnson, de la cual se diferencia por la no existencia del pigmento hepático.

Ictericias dependientes de alteraciones metabólicas generales.

Se ha señalado en el recién nacido la presencia de ictericia, en ocasiones graves, debidas a una insuficiencia glucuroconjugación. Unas veces, porque determinados medicamentos administrados a la madre, durante los últimos días del embarazo, o bien al niño, necesitan para ser eliminados, la presencia del ácido glucurónico, ejerciendo con ello una acción competitiva y no permitiendo su unión con la bilirrubina.

Otras veces existen otros factores, como el hipotiroidismo, la anoxia, la hipotermia, que pueden actuar debilitando esa unión.

Se han descrito en el lactante la aparición de una ictericia prolongada por la presencia en la sangre de la madre de un esteroide, derivado de la progesterona, que actúa inhibiendo a la glucurotransferasa. Sucede en la carencia proteica, Kwashiorkor, lipoidosis, mucoviscidosis, cistinosis, etc., podemos encontrar una disminución y supresión de la excreción de la bilirrubina conjugada por el hepatócito. Cuando el metabolismo general se afecta más profundamente, como *Ictericia metabólica por intolerancia a la galactosa*.

Se trata de una enfermedad por error metabólico congénito, que impide la utilización de la galactosa. Este error se transmite por un gen de tipo recesivo que se encuentra en los sujetos heterocigóticos, sin proporcionar apenas sintomatología, y que en los homocigóticos da lugar a todo el cuadro clínico.

Los síntomas aparecen, por lo general, después que comienza la alimentación láctea, y vienen determinados por

vómitos, diarreas, rechazo de la alimentación, pérdida o establecimiento del peso.

La ictericia, síntoma que nos interesa principalmente, puede hacer su aparición desde el momento del nacimiento, pero, por lo general, comienza hacia el tercer día, coincidiendo con la fisiológica, siendo su persistencia mayor más de tres semanas.

Otros síntomas que pueden acompañar a la enfermedad son:

Hepatomegalia, de tipo progresivo, y que en ocasiones puede ir unida a una ascitis y a una esplenomegalia.

Catarata congénita, muy típica en esta enfermedad.

Más adelante es característica la existencia de un retardo psicomotor.

En la sangre podemos encontrar:

Bilirrubinemia variable, de 0,5 a 26 mgrs. % ml., siendo discordantes la relación entre la conjugada y no conjugada.

Tasa de galactosa elevada, mostrándose, también, su curva de sobrecarga durante unas horas.

La cifra de glucosa por lo general se encuentra baja.

El nivel total de azúcar se encuentra elevado.

La curva de sobrecarga de glucosa y fructuosa es normal si no existe una cirrosis avanzada. Aminoacidemia normal.

Fosfatasa alcalina, casi siempre elevada.

En la orina:

La existencia de cuerpos reductores nos pone sobre la pista de una melituria, la cual investigaremos por la cromatografía de azúcares sobre papel o por la oxazona.

Galactosuria, su existencia es frecuente, pero no siempre se encuentra por lo

que será preciso repetir frecuentemente las pruebas.

Aminoaciduria anormal; para *Dent* encontraríamos de bajo peso molecular; para *Komrower*, aminoácidos de tipo neutro: serina, glutamina, valina, etc.

Darling y Mortensen han encontrado: ácido glutámico, ácido aminobutírico, histidina, lisina, triftófano, etc. . .

No existe glucosuria ni acetonuria.

La falta de eliminación de otros azúcares, descarta las otras meliturias y tubulopatías, que a menudo se asocian a fosfaturia, albuminuria y aminoaciduria.

Si se suprime la galactosa de la alimentación, se nota una rápida mejoría con retroceso de casi todos los síntomas, excepto del retraso mental.

El error metabólico consiste en la ausencia de un enzima del sistema que produce la transformación de la galactosa en glucosa-1-fosfato, la uridyl-transferasa.

Schwartz y colaboradores han comprobado la existencia de una acumulación de galactosa-1-fosfato en los hematíes en estos enfermos.

En biopsias realizadas de hígado precozmente se han podido observar: alteraciones más o menos marcadas de la estructura trabecular, células parenquimatosas tumefactas y vacuolizadas, una esteatosis moderada sin sobrecarga glucogénica, una infiltración leucocitaria y en algunos casos lesiones de necrosis.

Ictericias por alteraciones hematológicas: Ictericias hemolíticas.

Un grupo de ictericias muy importantes en la patología del recién nacido, son aquéllas que se producen por una destrucción masiva y continua de los hematíes determinando una subida brusca e intensa de la bilirrubina indirecta,

la cual puede ocasionar graves trastornos.

Clínicamente nos encontramos con niños ictericos y a la vez pálidos, con orina de color oscuro, con orinas conteniendo urobilina, urobilinógeno y hemoglobina.

La rápida y continua destrucción de glóbulos rojos, puede deberse a diversas causas.

Anomalías genéticas en la constitución de los hematíes.

Anomalías genéticas en la constitución de la hemoglobina.

Déficit de los enzimas que intervienen en el metabolismo de la hemoglobina.

Por la presencia en la sangre de diferentes tipos de aglutininas.

Por la presencia en la sangre de lisinas de tipo tóxico o toxiinfeccioso.

Ictericias por anomalías genéticas en la constitución de los hematíes. Enfermedad de Minkowski-Chauffard o estero-citosis hereditaria.

Es una enfermedad de carácter hereditario dominante no ligada al sexo, la cual puede ser descubierta poco después del nacimiento, bien a petición de los padres, que pueden saber que uno de ellos se encuentra afectado por la enfermedad, o bien porque se descubre a consecuencia de una ictericia muy acentuada, acompañada de anemia intensa.

Los síntomas fundamentales son: ictericia, anemia, esplenomegalia, ictericia ligera, a menudo es una subictericia, con heces normalmente coloreadas y con orinas amarillentas conteniendo urobilina pero no sales ni pigmentos biliares.

Anemia determinada por la palidez de la piel y de las mucosas. Todos los otros síntomas que acompañan a la anemia en las personas mayores no se aprecian en el recién nacido.

Esplenomegalia, corrientemente moderada, aunque en ocasiones es grande, llegando hasta la fosa iliaca, puede acompañarse de una hepatomegalia.

En la sangre encontramos:

Anemia moderada, isocrómica, que se acompaña de una elevación de reticulocitos 5-30%. La punción medular demuestra la existencia de eritroblastos 40-60%. Por la existencia de eritroblastos y reticulocitos vemos que se trata de una anemia de tipo regenerativo.

Hiperbilirrubinemia, de reacción indirecta, la cual puede producir en el recién nacido, si alcanza el umbral tóxico, el cuadro de la ictericia nuclear.

Las alteraciones sanguíneas propias de esta enfermedad van a ser:

Esferocitosis: los esferocitos aparecen como hematíes de diámetro reducido, pero fuertemente coloreados, con la zona central más clara de lo normal.

Disminución de la resistencia globular frente a las soluciones hipotónicas, es decir, que la hemólisis comienza a una concentración de CINA de 6.7% en lugar de manifestarse a una concentración de 4.8%, pero la hemólisis no es total más que en las proximidades de la concentración normal 3.2%. Si se guarda la sangre en una estufa a 37°, aparece una hemólisis espontánea hacia las 48 horas, en tanto que en la sangre del sujeto normal no es apreciable más que a partir de las 72 horas.

Aumento de la cantidad de estercobilina eliminada diariamente.

El examen con isótopos radiactivos muestra que la hemólisis es intraesplénica.

Un hecho negativo que conviene destacar es la falta de autoanticuerpos en el suero.

Signos que acompañan a esta enfermedad:

Trastornos del desarrollo, malformaciones digitales, oculares, auriculares, etc.

Alteraciones de los huesos del cráneo, por una hiperplasia de la médula que se descubren por la radiografía: cráneo en cepillo o brocha, turricefalia.

Se ha señalado la asociación de síndromes neurológicos, pero es un hecho raro.

Podemos encontrar focos de metaplasia mieloide en los ganglios, existiendo una polimicroadenopatía.

Por lo general, aparte de las alteraciones hemáticas, los demás signos señalados y otros más que acompañan a esta enfermedad, no los encontramos en el recién nacido.

Existen crisis hemolíticas desencadenadas por infección, traumatismo, esfuerzo, etc., que se acompañan de fiebre, dolores abdominales, vómitos, inquietud, llanto, etc.

Otras veces estas crisis son de tipo aplásico, con desaparición de los reticulocitos de la sangre, de los eritroblastos de la médula y de la esplenomegalia.

Otras variedades de ictericia hemolíticas por anomalías genéticas en la constitución de los hematíes.

Ictericia hemolítica por elipsocitos.

Es una enfermedad que se transmite hereditariamente con carácter dominante.

Existe una malformación globular que por lo general se encuentra latente.

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad son parecidas a las de la esferocitosis hereditaria o enfermedad de Minkowski-Chauffard.

En la sangre encontramos elipsocitos. La esplenectomía es eficaz.

Ictericia hemolítica por acantocitos:

Es también una enfermedad hereditaria que se caracteriza por la presencia en la sangre de hematíes dentados o estrellados.

Se asocia a un síndrome heredodegenerativo espinocerebeloso, una retinitis y una esteatorrea.

La esplenectomía no es eficaz.

Ictericias hemolíticas no esferocitarias.

Son muy semejantes a la esferocitosis hereditaria, pero se distinguen de ellas por la ausencia de esferocitos que son sustituidos por macrocitos.

La esplenectomía es ineficaz en la mayoría de los casos.

Alagille y colaboradores han señalado la existencia de una ictericia por anemia hemolítica constitucional no esferocitaria y con trombopenia, en la cual existe una fragilidad osmótica indiscutible, pero que no entra en el cuadro de la esferocitosis hereditaria por: la coexistencia de la trombopenia, corrección por la corticoterapia y aparición después de la suspensión del tratamiento, ausencia de esferocitos y de antecedentes familiares e inestabilidad del glutathion reducido. Por otra parte, tampoco entra en el grupo de las hemólisis por déficit de enzimas eritrocitarios, ya que la tasa de todos, excepto la del glutathion reducido que se encuentra reducido, es normal.

Ictericia por anomalías en la constitución de la hemoglobina.

Gracias a la electroforesis sobre papel de la hemoglobina se han podido conocer un número bastante elevado de hemoglobinopatías; pero de entre todas las descubiertas la única que puede producir un gran síndrome hemolítico en el homocigótico, es la hemoglobinosis

S; en las otras encontramos: una esplenomegalia moderada y un síndrome hemolítico latente o puramente biológico.

Afectan por normas generales a sujetos de raza negra o amarilla. En la raza blanca se encuentra localizada en el litoral mediterráneo.

Los estados heterocigotes más raros no dan lugar a manifestaciones clínicas.

Anemia drepanocitaria o enfermedad de Herrick.

Se manifiesta desde los primeros días de la vida.

Clínicamente da lugar a un síndrome hemolítico grave con intensos dolores osteoarticulares y abdominales, frecuentes úlceras en las piernas, no existencia de esplenomegalia.

En la sangre encontraremos hiperbilirrubinemia, aumento de la resistencia globular, hematíes falciformes y la existencia de una hemoglobina S, que a la electroforesis tiene una movilidad anormal.

Los padres de los sujetos afectados de esta enfermedad son heterocigotes, conteniendo un 50% de hemoglobina A y 50% de hemoglobina S.

Hay que señalar los peligros que encierra la hemólisis masiva con aumento de la bilirrubina no conjugada en los recién nacidos y prematuros.

Talasemia.

Es una hemoglobinopatía que corresponde a un estado homocigótico; el padre y la madre son portadores de la tara y padecen la enfermedad de forma lítica o latente.

Se la encuentra fundamentalmente en el litoral mediterráneo, sur de Asia, China, etc.

Se manifiesta clínicamente de forma precoz con: ictericia, palidez, hipotro-

fia, esplenomegalia voluminosa, facies mongoloide, etc.

Hematológicamente tendremos: anemia intensa con importante eritroblastosis, leucocitosis, ligera mielocitosis.

Presencia de hematíes en diátesis, anisocitosis, poiquilocitosis.

Microcitosis e hipocromia con bajo valor globular. La hipocromia contrasta con elevado valor del hierro sérico.

Resistencia globular a las soluciones hipotónicas aumentada y no se realiza una hemólisis completa más que en concentraciones de ClNa del orden de 2%; en cambio la resistencia mecánica está disminuida.

Aunque no existe un desplazamiento anormal de la hemoglobina en la electroforesis, la prueba de la resistencia de la hemoglobina a la desnaturalización alcalina, muestra la presencia de una hemoglobina alcalina o resistente análoga a la hemoglobina fetal, llamada hemoglobina F, en una proporción de 30%-690%.

Aparición de cuerpos de Heinz.

Debido a esta coexistencia de hemoglobina normal con hemoglobina F, contrariamente a lo que sucede con otras hemoglobinopatías homocigóticas, es difícil que la talasemia sea una verdadera hemoglobinopatía.

Ictericia por déficit de los enzimas que intervienen en el metabolismo de la hemoglobina.

Algunas particularidades del metabolismo de hematíes

La duración de vida de los hematíes es corta por la reducida capacidad metabólica que tienen. Son los glúcidos los que desempeñan un papel fundamental proporcionan la energía en forma de ATP, a través de su ciclo anaerobio, pues los enzimas del ciclo de Krebs han

desaparecido con las mitocondrias; para que esta energía sea liberada, es necesaria la presencia de ciertos enzimas como la piruvate-kinasa, etc.

Por otra parte, es preciso mantener a un nivel suficientemente elevado el potencial reductor intraglobular, lo que se realiza mediante la acción de dos coenzimas nicotínicas bajo sus formas reducidas: difosfo-piridin-nucleótido reducido (DPNH₂) y el trifosfo-piridin-nucleótido-total reducido (TPNH₂). Existe otro grupo que ayuda a mantener esta reducción: los radicales -SH, cuya integridad debe ser absoluta. El poder reductor de estos coenzimas es proporcionado a través del metabolismo glucídico intraeritrocitario, siendo necesario para ello la presencia de enzimas: lacticodehidrogenasa para el primero, siendo el segundo sintetizado a través del ciclo de las pentosas.

Existen autores que hacen intervenir también al glutatión reducido en el mantenimiento del potencial reductor del hematíe, el cual se produce por la acción del enzima glutatión reductasa.

Dentro del catabolismo globular se engendra una cierta cantidad de agua oxigenada, que pone en peligro el potencial reductor, evitándose este la acción del enzima glutatión reductasa.

El hematíe del recién nacido se caracteriza por una inmadurez transitoria, siendo más frágiles que los del adulto a todo traumatismo mecánico, en cambio resisten más a la lisis osmótica. No parece que existan diferencias en cuanto a la duración de vida; por contra ésta es menor en los hematíes del prematuro.

Por la electroforesis se ha visto que el sustratum macromolecular del hematíe del recién nacido se comporta de forma diferente al sustratum de los hematíes del adulto. El hematíe del recién nacido consume más glucosa, existiendo dentro de él todo el complejo enzimá-

tico que le permite, incluso metabolizar la galactosa, lo cual facilita la más rápida reducción de la metahemoglobina. Por contra, también en el hematíe del recién nacido, como existe un cierto grado de inmaduración, va a presentar retardos o blocajes dentro del metabolismo glucídico produciendo una pérdida del capital energético; ello da origen a pérdidas de potasio.

Así es como se explica el aumento de la hemólisis mecánica.

Aunque, por lo general, la mayor parte de las actividades enzimáticas están aumentadas en los eritrocitos jóvenes, cuyo porcentaje es más elevado en la sangre del cordón; se ha comprobado la disminución de otros, como la anhidrasa carbónica, catalasa, coloesterinasa, fosfofructokinasa, DPNH₂ metahemoglobin-reductasa. Por la reducción de este último enzima se ve la mayor sensibilidad del hematíe del recién nacido y del lactante a los nitratos, tóxicos, etc., que pueden producir por oxidación metahemoglobina o cuerpos de Heinz.

Los cuerpos de Heinz son corpúsculos visibles en contraste de fases después de ser coloreados al cristal violeta. El tamaño de estas granulaciones puede ser de hasta dos micras de diámetro y pueden ser confundidas con las granulaciones basófilas o con las granulaciones de los reticulocitos.

Existe una gran relación entre la disminución global de las actividades enzimáticas y el envejecimiento del hematíe.

De todos los enzimas, el que parece tener una mayor actividad y ser más importante en el metabolismo, del hematíe del recién nacido, es la glucosa-6-fosfo-deshidrogenasa, existiendo en cantidad mayor que los otros enzimas de la cadena glicolítica.

Ictericias por déficit en glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

El déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa es un error congénito, de tipo familiar, y que se trasmite ligado al cromosoma X. Se encuentra extendido por todo el mundo, pero principalmente se observa en la región mediterránea: Cerdeña, Córcega, Sicilia. Los más afectados son los hombres, pero también puede verse en las mujeres XX homocigóticas. El déficit de los hematíes en este enzima hace que sean más frágiles. Todos los portadores de este error no enferman, por lo que se piensa en la existencia de factores extrínsecos para la producción de la ictericia neonatal o de las crisis de anemia hemolítica.

Entre los factores desencadenantes se encuentran:

Medicamentos: Administración de vitamina K₂ a la madre al final del embarazo o al recién nacido; primaquina, quinina, quinidina, ciertas sulfamidas; aspirinas; P.A.S.; cloranfenicol; nitrofurantoína; foudadina; etc.

Vegetales: Habas, guisantes, alcachofas, etc., tomados por la nodriza.

Otros factores: Anoxia, hipoglucemia, etc.

La ictericia por lo general, es de tipo benigno, pero siempre hay que estar pendiente de la crisis de anemia hemolítica aguda. La enzimopenia es responsable de ictericias neonatales que pueden evolucionar hacia la muerte o producir el cuadro de la ictericia nuclear.

Esplenomegalia.

En la sangre a seguida de la destrucción masiva de hematíes, encontramos: anemia, hiperbilirrubinemia o conjugada, corpúsculos de Heinz.

En la orina: Urobilina.

En las heces: Estercobilina.

Junto a la anemia hay una moderada cantidad de reticulocitos.

En la punción medular: Eritroblastos.

Se han descrito otras ictericias neonatales con signos clínicos parecidos a la anterior y que han sido atribuidas a déficit congénito de otros enzimas que intervienen en el ciclo de la glicolisis anaerobia, tales como la 2-3, difosfogliceromutasa, la piruvarekinasa, etc.

Ictericias por la presencia en la sangre de aglutininas.

Enfermedad hemolítica por incompatibilidad feto materno, sistema Rh. Por lo general, en condiciones ordinarias, sólo encontramos en el suero humano de aglutininas Anti-A y Anti-B, cuando el grupo sanguíneo se presta a ello. Las personas cuya sangre contiene un anticuerpo anti-Rh, se distinguen de las otras en que son Rh negativas; pero si nosotros tomamos una muestra de sangre de un gran número de personas Rh en negativas, no encontraremos en su suero anticuerpos anti-Rh; para que éstos aparezcan es necesario que se haya realizado una insoimmunización, y para que ello se produzca es preciso que el organismo se ponga en contacto, muchas veces con un antígeno que no posea.

Existen personas que resisten mucho a la insoimmunización, de ahí el distinto comportamiento de unas y otras.

Para que en una mujer se produzca el fenómeno de la insoimmunización es preciso que se ponga muchas veces, en contacto con un antígeno que no posee; pudiendo ser éste el factor Rh; de esta forma se producirá en ella un anticuerpo anti-Rh.

Una de las veces en que se produce este fenómeno es durante el embarazo, pese a existir la barrera placentaria,

durante el cual pasa sangre del feto a la madre; porque existen en ocasiones pequeñas lesiones de la pared celular, permitiendo la entrada en la circulación de la madre de pequeñas cantidades de hemáties, lo cual no es obstáculo para que se produzca la insoimmunización.

Formados los anticuerpos, pasan a través de la placenta permeable a las gammaglobulinas que forman los anticuerpos anti-Rh, en su variedad más frecuente, conocida bajo el nombre de anticuerpos incompletos a la sangre fetal donde se fijan a los hemáties, produciendo o no la aglutinación. El antígeno que más frecuentemente causa todos estos problemas es el de tipo Rh D; hay muchas observaciones de insoimmunización fetomaternal ligadas a otros antígenos: sistema Rh E, u otros sistemas como el A.B.O., etc.

El cuadro clínico rara vez se presenta en el nacimiento, sino que sobreviene algunos minutos u horas después. La ictericia, que comienza al poco tiempo del nacimiento, se acentúa rápidamente y enmascara la anemia cuya intensidad aumenta a partir del tercer día de vida, y se acompaña de una eritroblastosis: 10,000 a 100,000 / mm³ y una leucocitosis elevada. La ictericia se acompaña de hepatoesplenomegalia y de hemorragias.

La aparición de la ictericia nuclear es precoz entre el tercero y sexto día, manifestándose por somnolencia, rigidez, crisis espasmódica en cuanto se mueve al niño.

La prueba de Coombs es positiva, incluso cuando nada indica la existencia de un proceso hemolítico. La bilirrubina indirecta aumenta progresivamente, 1 mgr. % ml. Cada hora en las formas graves.

El diagnóstico de certeza se basa en el descubrimiento en la sangre de la madre de una aglutinina materno, anormal para los hemáties del recién nacido.

En formas particularmente graves, aparece el niño con un edema generalizado, pudiendo morir antes del nacimiento; otras veces la forma es de tipo benigno.

El diagnóstico de probabilidad debe ser examinado antes del nacimiento mediante el descubrimiento de aglutininas anti-Rh u otras en la sangre de la madre. Los autoanticuerpos maternos que aglutinen o no los hematíes del feto pueden ser puestos en evidencia mediante la prueba de Coombs. En las ictericias por isoanticuerpos del grupo A.B.O., la prueba de Munk-Aderson tiene el mismo valor.

El tratamiento de elección es la exanguinotransfusión vigilando antes y después, frecuentemente, la tasa de bilirrubina indirecta y la fórmula sanguínea.

Incompatibilidad fetomaternal: sistema A.B.O.

Alrededor de un 20% de recién nacidos tienen un factor A o B que no tiene su madre, pero ésta contiene, en su suero, la aglutinina correspondiente. Así una mujer del grupo O, tiene en su plasma aglutininas anti-A y anti-B. Si el niño es del grupo A se puede pensar que la aglutinina anti-A actuará en contra. Pero se ha comprobado que la enfermedad hemolítica, por lo menos las que encierran cierta gravedad, son más raras que este porcentaje del 20%. Ello se debe a que las aglutininas anti-A y anti-B, lo más frecuentemente están constituidas por macromoléculas que no pueden atravesar la placenta; no obstante, en ocasiones son inmuniaglutininas, las cuales atraviesan fácilmente la barrera placentaria.

Ictericias por anticuerpos al calor.

Los anticuerpos productores de esta clase de ictericias, activos a 37° perte-

necen al grupo de las gammaglobulinas. En el suero se les encuentra en pequeñas cantidades, ya que son constantemente absorbidas por los hematíes circulantes.

Podemos ponerlos al descubierto, bien por las pruebas globulares: prueba de Coombs directa, o bien por las pruebas séricas: prueba de Coombs indirecta.

Todos los hematíes humanos compatibles fijan el anticuerpo de la misma manera, apareciendo éste como un pananticuerpo, dando las mismas reacciones que el hematíe del enfermo.

Son anticuerpos de tipo inespecífico.

En su forma aguda, el cuadro clínico se presenta con alteración súbita del estado general, palidez intensa con tinte subictérico, hemólisis rápida con hemoglobinuria frecuente, vómitos, discreto aumento del bazo.

Otras veces se presenta de forma insidiosa con palidez de lenta aparición asociada a una ictericia que aumenta progresivamente.

El diagnóstico se efectúa por el descubrimiento de la presencia en la sangre de anticuerpos al calor.

En la sangre encontramos: anemia macrocitaria, normocroma; reticulocitos; en ocasiones, eritroblastos; resistencia osmótica disminuida; leucocitosis; plaquetas normales; bilirrubina de tipo indirecto; colesterol descendido; prueba de Coombs directa e indirecta positivas.

Ictericia por anticuerpos al frío.

Estos anticuerpos cuya actividad es desencadenada por el enfriamiento son inactivos a 37°. Se encuentran en gran cantidad en el suero y, en muy poca, fijados a los hematíes. Provocan la aglutinación tanto de los hematíes del enfermo como de los hematíes extraños compatibles por acción del enfriamiento. Actúan también como anticuerpos in-

completos, permaneciendo fijos a los hematíes después del recalentamiento a 37°. Pueden ser descubiertos por la prueba de Coombs indirecta.

Por otra parte, tienen una acción hemolizante sobre los hematíes del enfermo, sobre todo después de la acidificación del suero. Esta hemólisis al frío, cuya acción se suprime por el calentamiento a 37°, se llama hemólisis monoterma.

La forma aguda de esta enfermedad, cursa en dos fases: una como enfermedad febril, con signos de una neumopatía a virus, no encontrando aglutininas al frío en el suero. La segunda fase cursa con un síndrome hemolítico, pudiendo mediante el examen inmunológico, encontrar elevado título de autoanticuerpos al frío en la sangre.

Hematológicamente tendremos: anemia con reticulocitos; leucopenia y trombopenia; bilirrubinemia no conjugada; gran elevación del título de aglutininas completas al frío; prueba de Coombs indirecta positiva en medio ácido.

Enfermedades de Marchiafava-Micheli.

La destrucción excesiva y continua de hematíes no se debe a la acción de un factor extraglobular, sino como consecuencia de anomalías bioquímicas adquiridas de forma desconocida. Estas anomalías, características de la enfermedad, hacen que los hematíes posean una sensibilidad anormal al sistema hemolítico presente en todo suero normal, en particular al sistema properdina.

Los hematíes de un sujeto normal transfundidos a estos enfermos, tienen una duración de vida normal en su circulación; en cambio, la transfusión de hematíes del enfermo a un sujeto normal, tiene una duración de vida acortada.

Los hematíes de estos enfermos, en suspensión en suero normal, si se provoca en descenso del pH son más rápidamente hemolizados que otros normales.

El examen de la sangre muestra la existencia de una anemia macrocitaria acompañada de hemólisis excesiva con leucopenia y trombopenia; bilirrubinemia de tipo indirecto; no encontraremos autoanticuerpos.

Las orinas son de color oscuro con hemoglobinuria y hemosiderinuria, que se puede descubrir mediante la coloración de Peris sobre el sedimento urinario.

El cuadro clínico muestra la existencia de una ictericia de tipo hemolítico con coloración amarillenta, más o menos intensa de piel y de mucosas.

Esplenomegalia: la extirpación del bazo es ineficaz e incluso peligrosa.

Enfermedad de Moskowitz.

Es una enfermedad hemolítica grave y adquirida.

La ictericia es de tipo agudo, acompañándose de intensa trombopenia, hemorragias y alteraciones neurológicas bruscas, regresivas y recidivantes.

Enfermedad de Lederler-Brill.

Enfermedad de tipo hemolítico, adquirida, caracterizada por la existencia de autoaglutininas, que son panaglutininas contra los eritrocitos humanos de origen desconocido.

La prueba de Coombs es fuertemente positiva.

Se acompaña de crisis de hemólisis agudas, alarmantes, pero que regresan en unos días.

Ictericias por malformaciones congénitas de las vías biliares.

Malformaciones congénitas de vías biliares por: ausencia total de vías biliares.

res o quedar reducidas a un simple cordón; atresia del segmento terminal estando el colédoco dilatado formando una bolsa pseudoquística; falta de vesícula biliar o ser muy pequeña; vesícula voluminosa conteniendo gran cantidad de bilis, etc.

La ictericia producida por cualquiera de estas malformaciones aparece, por lo general, del segundo al tercer día, no obstante puede ya evidenciarse durante el nacimiento o al cabo de unas horas; por el contrario, otras veces es de comienzo tardío, unas semanas. Puede decirse que a partir de los dos meses es rara.

Al principio, es una ictericia ligera, rubínica, visible sobre todo en las conjuntivas pero que poco a poco se va acentuando y tomando un color verdoso.

Las deposiciones son acólicas, blandas o pastosas, pero rara vez diarreicas. Las orinas son colúricas, que manchan los pañales, conteniendo sales y pigmentos biliares, pero no urobilinógeno. La absorción de grasas está disminuida.

El hígado aumentado de tamaño tiene un borde cortante, haciéndose cada vez más duro. Puede existir también una esplenomegalia.

En la sangre encontraremos una hiperbilirrubinemia con aumento de la tasa de bilirrubina conjugada; las transaminasas aumentan lentamente y se mantienen elevadas a un nivel estacionario.

El estado general del niño, de comienzo, es bueno e incluso gana en peso, pero poco a poco camina hacia caquexia y muerte, bajo un cuadro de ictericia grave, con signos de avitaminosis, síndrome hemorrágico, convulsiones, somnolencia, torpor, etc., si no existe una infección intercurrente que acorte la vida. La duración de vida es de unos

meses, habiéndose descrito algún caso de duración de 2-3 años.

Si existe una falta de comunicación entre los conductos biliares repletos y el duodeno, se puede corregir la anomalía quirúrgicamente.

La rápida instauración de la cirrosis hepática obliga a una urgente exploración quirúrgica de las vías biliares.

En la necropsia de estos niños muertos se aprecia una coloración icterica de todos los órganos, excepto de los núcleos grises del tronco del encéfalo.

Ictericias por obstrucción o compresión de las vías biliares.

El cuadro clínico puede ser muy parecido al que existe en las ictericias por malformación de las vías biliares, sin que exista dicha malformación. La obstrucción puede deberse, unas veces a la existencia de un cálculo, una estenosis, etc., que impidan el normal desagüe de bilis en el duodeno; otras veces, sin existir una verdadera obstrucción, este desagüe está dificultado por un espesamiento de la bilis. Se puede pensar en este síndrome de bilis espesa, cuando se encuentran en las deposiciones o en jugo duodenal pequeñas cantidades de bilis, o bien cuando alternativamente, se presentan heces acólicas con otras más o menos coloreadas. La eliminación de urobilógeno por la orina es normal.

La causa del espesamiento de la bilis permanece desconocida frecuentemente. Se ha pensado como causa la eritroblastosis fetal, la existencia de sustancias espesas o desecadas.

La permeabilidad de las vías biliares se restablece en ocasiones por la inyección intraduodenal de sulfato de magnesio o bien en el curso de una colangiografía preoperatoria.

Craig y Landig han encontrado en algunos niños fallecidos signos de hepa-

titis cuyo diagnóstico no había podido hacerse antes.

En algunas necropsias se encuentran ausencias o malformaciones de canalículos biliares intrahepáticos, pese a la presencia de vías biliares extrahepáticas normales.

La dosificación enzimática de la fosfatasa alcalina de las transaminasas, de la aldolasa, no son del todo útiles, ya que sus resultados entran dentro de la zona dudosa. Incluso la misma histología no es decisiva, ya que las punciones biopsicas pueden mostrarnos la existencia de una proliferación mecánica o bien una proliferación de células gigantes, considerado por algunos como característico de una hepatitis neonatal.

En cuanto a la obstrucción de las vías biliares, es preciso decir que puede ser motivada por la existencia de ganglios hipertróficos, por un simpatoplasoma peritoneal, por una brida congénita que produzca estenosis, por una peritonitis fibrosa subhepática, por una pancreatitis, por un goma sifilítico, etc.

Siempre que se sospecha de una compresión de vías biliares, es preciso realizar una exploración quirúrgica.

El rápido tratamiento quirúrgico es la única forma de prevenir las lesiones hepáticas graves.

Ictericias por hepatitis.

Las hepatitis neonatales son mucho más frecuentes que las malformaciones de las vías biliares, causas de prematuridad.

La aparición de la ictericia es precoz, en ocasiones existe ya en el momento del nacimiento; otras veces, las más frecuentes, lo hace en el curso del primer mes de la vida. La ictericia tardía se ve más a menudo en el curso de las hepatitis que en el de las malformaciones. Es una ictericia en dos tiempos; comienza

en el período neonatal, dura alrededor de quince días y desaparece durante unas semanas, volviendo a aparecer para evolucionar de forma progresiva.

El cuadro clínico es muy variable; pueden existir vómitos y diarrea, pero no son constantes; el estado general se afecta precozmente; la existencia de fiebre depende de la etiología de la enfermedad; corrientemente existe una hepatomegalia que se acompaña, en ocasiones, de esplenomegalia. En una cuarta parte de los casos podemos encontrar alteraciones neurológicas como nistagmus, convulsiones, alteraciones del tono muscular de la motilidad. Los signos de hemorragia aparecen en las formas graves.

El número de agentes etiológicos capaces de producir hepatitis icterígena del recién nacido es muy grande.

Ictericias por hepatitis de origen septicémico.

La mayor parte de estas hepatitis aparecen en el curso de un estado septicémico general y cuya puerta de entrada puede ser umbilical, respiratoria, digestiva, cutánea, etc.

Los gérmenes que más frecuentemente producen este tipo de septicemia son: colibacilo estafilococo, estreptococo, proteus, piocianico, etc.

Existen formas de evolución benigna y otras de evolución muy grave, en las cuales la ictericia aparece el primero, segundo o tercer día, intensificándose rápidamente y acompañándose de cianosis en la cara y en las extremidades; signos de hemólisis con hemoglobinuria, heces coloreadas y orinas oscuras; temperatura elevada, hígado y bazo más o menos aumentado de tamaño. El estado general se altera rápidamente.

La aparición de hemorragia cutánea es de mal pronóstico.

A menudo se asocian de nefritis con o sin hematuria.

En la sangre encontraremos; leucocitosis con neutrófilia, signos de insuficiencia hepática. El hemocultivo realizado sistemáticamente pone en evidencia muchas veces el germen productor del cuadro clínico.

A partir de la aparición de los antibióticos, las ictericias infecciosas son menos graves, pero en ocasiones pueden producir el cuadro de la ictericia nuclear.

La evolución dependerá; de la precocidad del diagnóstico, del germen productor y de la intensidad del tratamiento.

El pronóstico es mucho más grave si afecta a un prematuro.

Ictericia de la sífilis congenital.

Por más que con los diversos medios de tratamiento ha disminuido mucho la sífilis, siempre es conveniente no olvidar su existencia.

La ictericia corresponde, en ocasiones, a una sífilis maligna precoz, acompañada de esplenomegalia y manifestaciones cutáneo-mucosas.

Otras veces puede considerarse dentro del grupo de ictericias hemolíticas o autoanticuerpos. El anticuerpo activo en esta enfermedad es una hemolisina bitérmica, como lo demuestra la prueba de Donath y Landsteiner; se separa el suero del enfermo a 37°, y los hematíes son lavados a la misma temperatura; se mezclan a partes iguales los hematíes en suspensión salina a 50% con suero del enfermo y se coloca a 0° durante 30 minutos. En esta fase el autoanticuerpo se fija sobre los hematíes, como lo puede demostrar la prueba de Coombs directa, pero no tiene acción hemolizante. La hemólisis sobreviene después del recalentamiento de la mezcla a 37° duran-

te 30 minutos. La adición del complemento es necesaria para la realización de las dos fases de la reacción.

Al cabo de unas horas de producirse la crisis, aparece una hemoglobinuria con orinas de color oscuro. Después de una moderada pero rápida destrucción de hematíes, la cantidad de hemoglobina en la sangre asciende a unos 200 mgrs. %, pero baja en seguida permaneciendo, en cambio, elevada la cifra de bilirrubina indirecta.

El diagnóstico se realiza por medio de las pruebas serológicas, que son positivas en los padres y el niño. También se puede realizar por la prueba de Donath-Landsteiner. El pronóstico es sombrío, pese a la eficacia de la penicilina y otros antibióticos.

Ictericia por hepatitis a virus "A" y "B".

Una de las causas de la prematuridad, más aún que la producción por malformación de las vías biliares, es la hepatitis viral epidémica, cuyo agente causal es el virus "A" y la hepatitis por inoculación debida al virus "B". El virus de la hepatitis epidémica "A" penetra por vía digestiva, pudiendo ser descubierto en la fase preictérica o al comienzo de la ictericia en la sangre y en las deposiciones. Tiene un período de incubación diez a veinte días.

La enfermedad, por lo general, es de tipo benigno.

Los signos de ictericia nuclear se suelen presentar en una tercera parte de los casos. Otras veces la marcha de la enfermedad es de tipo agudo, acompañándose de un síndrome hemorrágico, siendo entonces el pronóstico sombrío. Una secuela muy frecuente es la cirrosis hepática.

En la hepatitis por inoculación virus "B" penetra directamente en el organis-

mo a través de una transfusión, inyecciones de sangre, plasma, o por medio de un material insuficientemente esterilizado. Este virus puede atravesar la placenta.

La ictericia por hepatitis neonatal a virus es precoz e incluso puede encontrarse ya en el mismo momento del nacimiento; su intensidad es variable de un día para otro, pudiendo evolucionar hacia la cronicidad y durar semanas y meses.

En estos niños podemos encontrar: anorexia habitual, vómitos inconstantes, rara vez diarrea.

La mortalidad es elevada, del orden del 40%.

Las secuelas más importantes son la cirrosis y la ictericia nuclear.

Las transaminasas séricas nos pueden proporcionar datos importantes para diferenciar las hepatitis de tipo obstructivo por malformación de vías biliares o por hepatitis de otras variedades. En el recién nacido normal, la tasa de transaminasas glutámico, oxal y acética varía de 50 a 120 unidad/ml., y la de la glutámico pirúvica de 50 a 90 unidades por ml.

En las hepatitis del recién nacido y del lactante encontramos tasas muy elevadas, por encima de 400 unid/ml. En ictericias por obstrucción se elevan a 200-300 unid/ml., siendo normal la tasa en las ictericias metabólicas y hemolíticas.

Ictericias por toxoplasmosis.

La toxoplasmosis, enfermedad producida por el *Toxoplasma Gondii* o Protozoario, de Nicolle y Manceaux, es muy frecuente en la especie humana, pero la mayor parte de las veces cursa de forma inaparente. Durante el embarazo, si existe una lesión en la placenta, puede transmitirse por vía transplacentaria. En el recién nacido los signos son dife-

rentes, según se trate de una infección generalizada, parasistémica o bien lesiones particularmente localizadas en el S.N.C.

La ictericia puede aparecer acompañando a los otros síntomas en la forma generalizada, o bien como única manifestación. Es una ictericia precoz, que comienza el segundo o tercer día de la vida comparable a la de la incompatibilidad fetomaternal. Se puede acompañar de hepatoesplenomegalia, eritema maculopapuloso, etc.

Otros síntomas que acompañan en ocasiones y permiten llegar a hacer el diagnóstico son: la hidrocefalia, rara vez la microcefalia crisis convulsivas, presencia de calcificaciones intracraneanas, a la radiografía, coriorretinitis de aparición más tardía y ya más adelante la aparición de un retraso psicomotor.

La presencia de convulsiones, coriorretinitis y presencia de calcificaciones intracraneanas, permiten realizar el diagnóstico clínico de la enfermedad en un 90% de los casos.

El diagnóstico de laboratorio se puede efectuar:

- 1) Dye-test de Sabin y Feldman, es la prueba considerada como la más específica. Se basa en la coloración del toxoplasma por el azul de metileno.
- 2) Fijación de complemento.
- 3) Prueba de la hemoaglutinación, de gran sensibilidad.
- 4) Prueba de la aglutinación directa, se trata con toxoplasmas muertos; la aglutinación se lee macroscópicamente, y el examen es relativamente rápido.
- 5) Prueba de la inmunofluorescencia.
- 6) Reacción de floculación en lámina.

En la sangre podemos encontrar una eosinofilia de 5%-20%.

Es conveniente saber que antes de los tres meses el niño tiene una tasa de anticuerpos inferiores a la de la madre y superior a partir de esta edad.

Enfermedades de las inclusiones citomegálicas.

En el recién nacido puede presentarse como enfermedad localizada o bien como enfermedad generalizada.

Entre los factores pre y perinatales a tener en cuenta, encontramos:

- a) La edad de la madre, por lo general inferior a veinte años y primípara.
- b) Embarazo perturbado por alguna enfermedad esencialmente de tipo respiratorio, urinario.
- c) Por lo general el niño nace a término o muy próximo a él, pero con un peso inferior a lo normal.

La forma de contagio se realiza por vía sanguínea a través de la placenta.

La forma habitual de la enfermedad en el recién nacido viene determinada por:

Ictericia, grave precoz, desde el nacimiento; se intensifica rápidamente coloreando tanto la piel como las mucosas de color verde oscuro. Al principio aparece unida a la hemólisis, por lo que la bilirrubina puede alcanzar cifras muy elevadas; más adelante es debida a la hepatitis que le acompaña. La ictericia puede aparecer como síntoma único o bien unida a todos los otros síntomas de esta enfermedad, cuales son: púrpura, hepatoesplenomegalia y signos nerviosos: hipotonía, convulsiones, microcefalia, somnolencia, etc.

En el examen de laboratorio podemos encontrar: anemia por hemólisis con reticulocitos 50% - 80%, fragilidad osmótica y mecánica de los hematíes, hiperbilirrubinemia indirecta elevada, que puede dar lugar a la ictericia nuclear debida a la hemólisis; más ade-

lante es de tipo mixto, por la hepatitis que acompaña a la toxoplasmosis. La alteración hepática va a producir: perturbación de la protrombina, hipoproteinemia, aumento de las trasaminasas, descenso de la relación colesterol esterificado y colesterol total.

Tiene un gran interés para el diagnóstico los signos radiográficos: calcificaciones intracraneanas, lineales o circulares que rodean a los ventrículos; signos oculares: coriorretinitis; trastornos E.E.G. de origen subcortical.

Anatomopatológicamente encontramos:

Células de inclusión, grandes, con citoplasma abundante y ligeramente basófilo, con núcleo redondeado y situado en el polo basal de la célula. Las inclusiones situadas en el núcleo no son homogéneas, tienen el aspecto reticulado, entre cuyas mallas se ven los virus apilados. En el protoplasma las inclusiones están formadas por vacuolas, dentro de las cuales se pueden ver las partículas virales.

En el hígado existe una degeneración de los hepatocitos, reacción mesenquimatosas con hiperplasia de las células de Kupffer, focos eritroblásticos y reacción esclerosa.

La placenta está aumentada de tamaño, apreciándose gran cantidad de plasmocitos que infiltran los espacios perivasculares.

Entre los medios de diagnóstico se encuentran la localización de las células de inclusión en la saliva, líquidos de lavado gástrico, L.C.R., polinucleares de la sangre, la biopsia de la parótida o del hígado. El virus debe ser rápidamente inoculado sobre fibroblastos humanos, en medio conveniente; la lesión característica es una hinchazón del núcleo y la aparición de una inclusión intranuclear.

Tratamiento:

Exanguinotransfusión: de esta forma se previene la ictericia nuclear y se extraen hematíes que han fijado el virus.

Corticoterapia: de acción sobre la hemólisis, procesos inflamatorios no específicos, trombopenia, fragilidad vascular, prevención de fibrosis hepática.

Gammaglobulinas.

Interferón sustancia antiviral, en vías de experimentación. Dosis 10-20 ml/24 h., vía intravenosa, durante tres semanas.

Tratamiento sintomático. Herpes.

Es una enfermedad poco frecuente en el niño.

En general los niños afectados son de poco peso y muy a menudo prematuros.

Clínicamente, la ictericia puede aparecer al cabo de unos días y se acompaña de signos de retención, con orinas oscuras, elevación de la bilirrubina directa y hepatoesplenomegalia.

La ictericia se puede acompañar de lesiones cutáneas herpéticas, fiebre, petequias, púrpura anémica, somnolencia, falta de reacciones motrices y reflejos areáicos, cianosis, etc.

Anatomopatológicamente encontramos en el hígado zonas de necrosis de color blanquecino.

El diagnóstico se puede analizar:

Por aislamiento del virus en medio apropiado e identificación por medio de la prueba de neutralización o por medio de los anticuerpos fluorescentes.

Por métodos inmunológicos: hallazgo de anticuerpos neutralizantes en suero del enfermo, hacia el cuarto día, alcanzando su máximo hacia la tercera o cuarta semana y disminuyendo a conti-

nuación o por medio de la fijación del complemento máximo hacia la tercera o cuarta semana, títulos de 1/26 a 1/128.

COMENTARIOS

1) Ictericia por déficit de la glucuroconjugación por inmadurez hepática

De los 65 casos revisados, 42 pertenecen a este grupo.

Afecta algo más al prematuro.

Por lo general, la ictericia entre el segundo y tercer día, siendo su duración menor de dos semanas.

Entre el segundo y tercer día, la bilirrubina sobrepasa los 10 miligramos % ml., ascendiendo por encima de 18 mgrs. % ml. entre el cuarto y sexto día. Gracias a la exanguinotransfusión, la duración continua de esta última cifra suele ser inferior a los dos días.

La existencia de una hepatomegalia es de una frecuencia relativa.

En la sangre podemos encontrar:

Reticulocitosis, por lo general cifras inferiores a 5%.

Eritroblastos, menos de 10%.

Resistencia globular, normal.

Prueba de Coombs directo, inclusiones citomegálicas, cromatografía de azúcares, etc., negativos.

Casi siempre es suficiente una exanguinotransfusión para hacer descender la cifra de bilirrubina en sangre. En raras ocasiones ha sido preciso realizarla en número de dos y tres.

Como complicaciones se han encontrado:

Secuelas de ictericia nuclear: opistótonos, hipertonia de miembros, crisis oculogíras, etc. En uno de los casos el recién nacido ingresó a la edad de seis días con una cifra de bilirrubina de 34 mgrs. % ml., habiendo sido de 19 mgrs.

1/2 ml. el cuarto día. En el otro caso la cifra máxima es de 23 mgrs. 1/2 ml. el sexto día.

Muerte, que sobreviene, no como complicación de la ictericia, sino a consecuencia de bronconeumonía, meningitis y hemorragia intracraneal, con insuficiencia respiratoria.

II) *Ictericia por déficit de la glucuroconjugación debida a la presencia de 20-beta-pregnaediol en la leche materna.*

Los dos casos reseñados se refieren a niños nacidos a término y con peso normal.

La ictericia hace su aparición a partir del cuarto día y no desaparece hasta las dos y tres semanas.

La bilirrubina se eleva a 10 mgrs. 1/2 al final de la primera semana. En uno de los dos casos, la bilirrubina sobrepasa los 18 mgrs. 1/2 ml., durante la segunda semana, pero desciende rápidamente, por lo que no es necesaria la exanguinotransfusión.

La bilirrubina predominante es de tipo indirecto.

En uno de los casos la cromatografía de azúcares muestra en la orina la presencia de galactosa, glucosa y lactosa.

III) *Ictericia nuclear.*

Se trata de un recién nacido, prematuro, sin tinte icterico ni en piel ni en mucosa. El tercer día de vida la tasa de bilirrubina en sangre es de 7.2 mgrs. 1/2. El Coombs directo, el Bordet-Wasserman, etc., son negativos.

En sangre se encuentra 148% eritroblastos.

Clínicamente no existe ningún signo de ictericia nuclear.

El prematuro fallece el tercer día de la vida, encontrándose, macroscópicamente en la necropsis, una intensa colo-

ración amarillenta de los núcleos de la base. El examen microscópico no muestra nada especial. ¿Se trata de una verdadera ictericia nuclear?

Niveles bajos de la bilirrubina en sangre (7.2 mgrs. 1/2 ml.) ¿pueden producir esta coloración de los núcleos atravesando la barrera hematoencefálica?

Antes del nacimiento ¿pueden existir niveles de bilirrubina en la sangre de forma que atravesando la barrera hematoencefálica pueden producir esta coloración amarillenta de los núcleos grises de la base del encéfalo?

IV) *Ictericia por incompatibilidad fetomaternal en el sistema ABO.*

Esta ictericia aparece en once de los casos revisados.

El comienzo de la ictericia es, por lo general, el segundo día de la vida, y su duración es inferior a las dos semanas.

En la sangre se encuentra:

Reticulocitosis mayor de 5%.

Eritroblastosis, la mayor parte de las veces superior a 10%.

Presencia de aglutininas y hemólisis anti-A y anti-B, de anticuerpos incompletos.

Una vez se encuentra elevada la resistencia globular.

La prueba de Coombs directa siempre es negativa.

Exanguinotransfusiones; la mayor parte de los casos han necesitado dos,⁶ la menor parte tres² y una.³

V) *Ictericia por incompatibilidad fetomaternal en el sistema Rh.*

Ictericia que aparece ya desde el primer día de vida, y cuya duración puede variar de una a dos semanas.

La ascensión de la bilirrubina es rápida pudiendo sobrepasar los 10 mgrs. $\frac{1}{2}$ ml. el primer día y los 18 mgrs. $\frac{1}{2}$ el segundo o tercer día de vida.

Se acompaña de:

Reticulocitosis elevada, por encima de un 5%.

Eritroblastosis superior a 10%.

Presencia de aglutininas y hemolisin anti-Rh.

Coombs directo, siempre positivo.

Clínicamente se encuentra la presencia de petequias.

En los casos comprobados son necesarias dos y tres exanguinotransfusiones para hacer descender la tasa de bilirrubina en sangre.

VI) *Ictericia por atresia o malformación de las vías biliares.*

De los dos casos hallados en esta revisión, uno cursa sin ictericia, encontrándose en la necropsia agenesia de vías biliares y pancreáticas, juntamente con una hipoplasia de los canaliculos biliares intrahepáticos.

El otro caso cursa con ictericia, la cual hace su aparición el tercer día.

Este mismo día, la bilirrubina sobrepasa los 10 mgrs. $\frac{1}{2}$ ml., siendo en su mayor parte conjugada. Las transaminasas están muy elevadas y la relación colesterol libre-esterificado, invertida.

En las orinas se demuestra la existencia de urobilina, pigmentos y sales biliares.

La necropsia pone de manifiesto la existencia de una atresia de vías biliares unida a una inversión visceral.

VII) *Ictericia por microesferocitos.*

El tercer día de vida hace su aparición una ligera ictericia, la cual se acompaña de palidez, edema, hepato y esplenomegalia.

En la sangre encontramos una ligera hiperbilirrubinemia (5.2 mgrs.)

El estudio morfológico de los hematíes descubre la existencia de microesferocitos.

La resistencia globular se encuentra ligeramente disminuida en el límite de la normalidad.

Coombs directo, inclusiones citomegálicas; Bordet-Wasserman son negativos.

En la orina la urobilina y los pigmentos biliares son positivos; la cromatografía de azúcares es negativa.

VIII) *Ictericia por hepatitis viral.*

La ictericia acompañada de palidez, aparece ya el primer día de vida, haciéndose cada vez más manifiesta y más intensa.

Hepatoesplenomegalia.

Las cifras de bilirrubina se elevan desde el primer día por encima de los 10 mgrs. $\frac{1}{2}$ ml., y a partir del cuarto, quinto día de las 18 mgrs. $\frac{1}{2}$ ml., encontrándose un aumento paralelo de la cantidad de bilirrubina conjugada y no conjugada. Estas cifras se mantienen hasta los diez o doce días en que el lactante fallece.

Hematológicamente existe una ligera reticulocitosis 3.1%.

El Coombs directo, inclusiones citomegálicas, Bordet-Wasserman son negativos.

Las transaminasas se encuentran elevadas y el colesterol libre muy aumentado.

Positividad de urobilina y pigmentos biliares en la orina.

La necropsia muestra la existencia de una hepatitis con células citoplasmáticas multinucleadas.

IX) *Ictericia por septicemia*

El tercer día de vida aparece una ictericia de pequeña intensidad. La bili-

rrubinemia se eleva este mismo día, por encima de 10 mgrs. % ml., manteniéndose justamente por encima de este límite hasta 10 ó 12 en que fallece el niño.

En la sangre aparece solamente una reticulocitosis 7.1%.

A la necropsia se descubre una atelectasia pulmonar.

X) *Ictericia de causa desconocida.*

La ictericia aparece en un niño nacido a término el tercer día de la vida y se acompaña de hepatoesplenomegalia. Es una ictericia de larga prolongación, más de cuatro semanas.

Las cifras de bilirrubina pasan los 10 mgrs. % ml. manteniéndose así elevadas durante una semana, al cabo de la cual descendiendo ligeramente de esta cifra, permaneciendo así durante más de cuatro semanas.

Predomina la bilirrubina de tipo no conjugado.

Existe una reticulocitosis, 2, 4%.

No se encuentran hematíes ni hemoglobinas anormales.

La G-6-D, resistencia globular, transaminasas, son normales.

Coombs directo, inclusiones citomegálicas, son negativas.

En la orina, la urobilina, pigmentos y sales biliares, cromatografía de azúcar, son negativas.

En las heces estercobilina positiva.

El frotis de la punción tibial es pobre en elementos nucleados.

La radiografía de cráneo muestra un hueso denso y espeso con órbitas, asimismo densas y espesas.

La radiografía del esqueleto es característica de la osteopetrosis, evidenciándose un rebordado perióstico de los dos fémures y húmeros.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Alogille, D.; Para, M., et Lortholary, P., avec collaboration de Duohier, H. et de Lohr, G. H. (Marburg): "Anémie hémolytique constitutionnelle, non sphérocytaire avec thrombopénie". Les cahiers du Collège de Médecine des Hospitaux de Paris, 10: 720-724, 1962.
- 2.—Andre, R.: Les ictères hémolytiques acquis. Les Ictères. Act. Hép. Gast. Ent. de l'Hotel de Dieu, 38-52, 1962.
- 3.—Bamatter, F.: Infection Toxoplasmique. Annales Nestlé, 1965.
- 4.—Bousser, J.: Les ictères congénitaux. Les Ictères Act. Hép. Gast. Ent. de l'Hotel de Dieu, 1-5, 1962.
- 5.—Clement, R.: Ictères de nouveau-né. La Presse Médicale, 79: 43 (2. 433-2, 435), 44: (2. 493-2 494), 1965.
- 6.—Fallot, P. et Mme. Laine-Boszormeny: Les ictères par accumulation préhépatique de la bilirrubine. Les ictères. Act. Hép. Gast. Ent. de l'Hotel de Dieu, 85-88, 1962.
- 7.—Joseph, R.: Ictères par anomalies du métabolisme de la bilirubine. Les ictères. Act. Hép. Gas. Ent. de l'Hotel de Dieu, 62-69, 1962.
- 8.—Kaplan, M.; Straus, P.; Bijoqui, G.; Bensadoun, M.: Maladie de Crigler et Najjar. Annales de Pédiatrie, 54: 2, 316-2, 328, 1966.
- 9.—Lausecker, Ch.; Heidt, P.; Fischer, D.; Harteyle, H. et Lohr, G. A.: Anémie hémolytique constitutionnelle avec déficit en 6-phospho-gluconate-deshydrogénase. Arch. Franc. Ped., 22: 1965.
- 10.—Lelong, M.: La cholémie siempre familiar ou maladie de Gilbert; ses rapports avec la maladie de Crigler-Najjar. Les cahiers du Collège des Hospitaux de Paris, 10: 677-686, 1962.
- 11.—Maded, J.; Dubin, J. C.; Bernard, S. et Guillot, F.: Quelques particularités métaboliques du globule rouge. Arch. Franc. Ped., 24: 720-724, 1967.
- 12.—Moullec, J.: Les groupes sanguins. Collection que sais, 1965.
- 13.—Rossier, A.; Caldera, R.; Chany, C.: Cong. Ped. Lang. Franc. 371-378, 1967.
- 14.—Rossier, A.; Caldera, R., et Chaby C.: Maladies généralisées des inclusions cytomégaliqes. Cong. Ped. Lang. Franc. 350-370, 1967.
- 15.—Salazar de Souza, C.; Cordeiro M.; Levy, M. L.; Menano, H. R. C.: Kes ictères par atteinte hépatique métabolique. XII Cong. Ped. Lang. Franc. 205-209, 221-239, 1959.

Reproducido de: Boletín de la Sociedad Vasconavarra de Pediatría, Vol. 3, No. 9, enero-marzo 1968.