

# REVISTA CHILENA DE PEDIATRIA

VOL. 27

NOVIEMBRE-DICIEMBRE DE 1956

Nº 11-12

---

## ARTICULOS ORIGINALES

---

### ALGUNOS ASPECTOS EN EL ESTUDIO CLINICO, HUMORAL E HISTOLOGICO DEL SINDROME ICTERICO DEL RECIEN NACIDO Y LACTANTE MENOR

Prof. JULIO MENEGHELLO y Drs. JORGE ROSSELOT, ROBERTO BARAHONA, MARIO VERA, CARMEN AGUILO y ENRIQUE FANTA \*

Cátedra de Pediatría del Prof. Julio Meneghello.  
Hospital "Manuel Arriarán". Santiago.

El estudio del síndrome icterico en el recién nacido y lactante menor tiene indudable importancia, ya que se trata de cuadros clínicos frecuentes de observar en este período de la vida, que a veces adquieren especial gravedad y cuyo diagnóstico etiológico se hace imperativo en orden a la diversa actitud terapéutica que él implica.

En el recién nacido la inmadurez hepática<sup>1</sup> y la fragilidad eritrocítica aumentada<sup>2</sup> condicionan la llamada ictericia fisiológica, de ordinario manifestación oligosintomática y de breve duración. Este proceso que en el prematuro es más frecuente, intenso y prolongado<sup>3</sup>, debe distinguirse de las ictericias patológicas, ya que estas siempre exigen un tratamiento más o menos específico, que puede ser urgente en los casos de incompatibilidad sanguínea o plantear aún los riesgos de la intervención quirúrgica en los de malformación congénita de las vías biliares.

Dadas estas premisas se comprende el interés que presenta para el clínico, el poder contar con útiles elementos de diagnóstico. Con la ayuda de éstos, últimamente, han podido definirse mejor la fisonomía evolutiva de los distintos cuadros

ictericos, cuyo más preciso conocimiento ha determinado al través de una correcta conducta terapéutica, un mejor pronóstico. El objetivo de esta investigación reside en la valoración crítica del informe clínico, la investigación humoral y principalmente, el estudio histológico practicado en vida, por medio de la punción biopsia hepática.

#### MATERIAL Y MÉTODO

##### *Objetivo.*

Nuestro estudio se orientó a la revisión crítica de un conjunto de 80 observaciones correspondientes a síndromes ictericos, para analizar las características clínicas y humorales de mayor interés, advertidas en la evolución de estos enfermos y cuyo conocimiento es de utilidad en el diagnóstico diferencial. Además, en un grupo constituido por 13 pacientes que presentaron diversos cuadros ictericos, ingresados al Hospital "Manuel Arriarán" entre Septiembre de 1954 y Agosto de 1955, se realizó estudio histológico en trozos laminares de hígado obtenidos por medio de la punción biopsia<sup>3</sup>.

##### *A. Análisis clínico-humoral.*

Se realizó en un material constituido por 80 síndromes ictericos, cuyos diagnósticos se señalan en el cuadro Nº 1.

\* El estudio histológico fué realizado en el Instituto de Anatomía Patológica de la Escuela de Medicina de la Universidad Católica, constituyendo su análisis seriado el objetivo de la Tesis de Licenciatura del señor Alfonso Claps G.

CUADRO N° 1

## DIAGNOSTICO ETIOLOGICO EN 80 ICTERICIAS PATOLOGICAS EN EL RECIEN NACIDO Y LACTANTE MENOR

| Diagnóstico                       | Número de casos |
|-----------------------------------|-----------------|
| Incompatibilidad Rh               | 30              |
| Incompatibilidad ABO              | 10              |
| Hepatitis                         | 7               |
| Sepsis                            | 23              |
| Malformación congénita vía biliar | 10              |
| TOTAL                             | 80              |

En estos pacientes, se investigaron los siguientes hechos de interés:

- Edad en el ingreso.
- Iniciación de la ictericia.
- Duración y características evolutivas en la ictericia.
- Presencia de acolia.
- Presencia de hígato y esplenomegalia.
- Bilirrubinemia total máxima.
- Bilirrubinemia directa pronta máxima.
- Reacciones de floculación.

## B. Estudio histológico.

El material estudiado a este respecto, comprende 19 biopsias hepáticas por punción, practicadas en 13 lactantes con síndrome icterico, que ingresaron en los plazos ya señalados y cuyas características fundamentales pueden observarse en el cuadro N° 2.

La punción<sup>4-5-6-7-8-9</sup> se ejecutó siempre que se encontró valores normales para los tiempos de Coagulación y Sangría. Previa-

mente se administró el día anterior y los días siguientes, Vitamina K en dosis de 10 mg. diarios y antibióticos (penicilina y cloromicetina).

La vía de acceso se eligió indistintamente, empleando ya sea, el espacio intercostal correspondiente a la intersección de la línea medio-clavicular con el reborde costal, o bien, en el espacio correspondiente a la intersección de la línea axilar anterior con el reborde. Se asea la zona y se anestesia localmente con Novocaína al 2%, 1 o 2 cc. No hubo complicaciones<sup>10-11-12</sup>.

Se extrae un trozo laminar de tejido entre 7 y 12 mm. de longitud. Se fija en solución preparada con sublimado a saturación (5%) y formol al 25%. Los trozos fueron incluidos en parafina. Los cortes fueron teñidos con Hematoxilina-Eosina de Harris y Hematoxilina férrica de Weigert-Ponceau-S según la modificación de Curtiss a la técnica de Van Gieson<sup>13</sup>.

En cada biopsia se estudió sistemáticamente:

- Calidad y tamaño de la muestra.
- Estructura lobulillar y disposición trabecular.
- Elementos epiteliales destacando: el tamaño, características del núcleo y aspecto general del citoplasma. Su contenido en pigmentos (biliar, férrico u otros). Existencia o ausencia de grasa.
- Estado de los sinusoides.
- Existencia o ausencia de trombos biliares.
- Células de Kupffer.

CUADRO N° 2

## ALGUNAS CARACTERISTICAS CLINICO-HUMORALES EN 13 SINDROMES ICTERICOS EN LOS QUE SE PRACTICO BIOPSIA HEPATICA

| Caso N° | Edad (días) | I. Ic. (días) | D. Ic. (días) | Aco. | Hep. | Esp. | BDP (mgr.%) | RF | Inc. | Biop. (día) | Diagnóstico   |
|---------|-------------|---------------|---------------|------|------|------|-------------|----|------|-------------|---------------|
| 1       | 10          | 2             | 60            | +    | +    | +    | 33          | —  | +    | 45          | Eritrobl.     |
| 2       | 4           | 1             | 14            | —    | —    | +    | 8           | —  | +    | 15          |               |
| 3       | 4           | 2             | 15            | —    | +    | +    | 54          | —  | +    | 4           | Eritrobl.     |
| 4       | 1           | 1             | 3             | —    | —    | —    | —           | —  | —    | —           | Eritrobl.     |
| 5       | 9           | 1             | —             | —    | +    | +    | 43          | +  | —    | 30          | Eritrobl.     |
| 6       | 1           | 1             | 15            | —    | +    | —    | 5           | —  | +    | 1           | Eritrobl.     |
| 7       | 1           | 1             | 21            | —    | +    | +    | 15          | —  | +    | 25          | Eritrobl.     |
| 8       | 53          | 45            | 11            | —    | —    | —    | 5           | —  | —    | 25          |               |
| 9       | 85          | 60            | 28            | +    | +    | +    | 54          | +  | —    | 6           | Ic. fisiológ. |
| 10      | 55          | 7             | 73            | —    | +    | +    | 54          | +  | —    | 15          | Hepatitis     |
| 11      | 90          | 1             | 100           | +    | +    | +    | 32          | —  | —    | 7           | Hepatitis     |
| 12      | 60          | 1             | 120           | +    | +    | +    | 50          | +  | —    | 77          | Hepatitis     |
|         |             |               |               |      |      |      |             |    |      | 152         |               |
|         |             |               |               |      |      |      |             |    |      | 193         |               |
| 13      | 4           | 3             | 30            | +    | +    | +    | 52          | —  | —    | —           | Sepsis        |

Significado de las abreviaciones: I. Ic. = Iniciación de la ictericia, D. Ic. = Duración de la ictericia, Aco. = Acolia, Hep. = Hepatomegalia, Esp. = Esplenomegalia, BDP = Bilirrubina directa pronta, RF = Reacciones de floculación, Inc. = Incompatibilidad Rh, Biop. = Biopsia Hepática.

CUADRO N° 3

## DIA DE INICIACION Y EDAD AL INGRESO EN ICTERICIAS PATOLOGICAS DEL RECIEN NACIDO Y LACTANTE MENOR

| Diagnóstico            | Iniciación ictericia (días) |       |       |        |      | Edad ingreso (días) |     |     |      |      |
|------------------------|-----------------------------|-------|-------|--------|------|---------------------|-----|-----|------|------|
|                        | 1º                          | 2º-3º | 4º-7º | 8º-30º | + 30 | 1                   | 2-3 | 4-7 | 8-30 | + 30 |
| Incomp. Rh             | 19                          | 8     | 1     | —      | —    | 3                   | 14  | 10  | 3    | —    |
| Incomp. ABO            | 4                           | 6     | —     | —      | —    | 4                   | 6   | —   | —    | —    |
| Hepatitis              | 2                           | 1     | 1     | —      | 3    | —                   | —   | —   | —    | 7    |
| Sepsis                 | 1                           | 6     | 8     | 3      | 2    | 2                   | 4   | 4   | 12   | 1    |
| Malformación congénita | —                           | 3     | 2     | 5      | —    | —                   | —   | —   | 1    | 9    |
| TOTAL                  | 26                          | 24    | 12    | 8      | 5    | 9                   | 24  | 14  | 16   | 17   |

g) Espacios porta, analizando la presencia de infiltración inflamatoria, su distribución celular (polinucleares, linfocitos y monocitos) y los fenómenos proliferativos.

## RESULTADOS

## A. Análisis clínico-humoral.

Fué realizado en 80 casos de ictericia patológica, cuyas características más importantes se consignan en los cuadros N.ºs 3, 4, 5, 6, 7, 8, en los que se enfoca sucesivamente los siguientes aspectos:

## a) Iniciación de la ictericia y edad en el ingreso.

En el cuadro N° 3, puede observarse que la ictericia apareció precozmente en la mayoría de los casos que correspondieron a incompatibilidad de grupos sanguíneos, en 23 de 28 pacientes se presentó la ictericia en las primeras 24 horas. En los casos que correspondieron a síndrome icterico determinado por: sepsis, hepatitis o malformación congénita de las vías biliares, la ictericia apareció en cualquier período y aún a veces fué tardía: 15 casos y se consigné sólo desde el segundo mes.

La época de ingreso, consignada en el cuadro N° 3, revela que este ocurrió en la primera semana de vida en 47 casos, 9 pacientes se hospitalizaron en las primeras 24 horas. En 17 casos que correspondieron a hepatitis, sepsis y malformación congénita el ingreso fué tardío, después del primer mes.

## b) Duración de la ictericia y características evolutivas.

Sólo 7 casos, como puede observarse en el cuadro N° 4, tuvieron ictericia que duró menos de una semana, lo que a veces se debió al fallecimiento precoz de algunos enfermos. En 15 ocasiones se comprobó ictericia prolongada, 7 casos correspondían a síndrome icterico debido a incompatibilidad sanguínea, 6 a hepatitis y 2 a sepsis. Se excluyen de esta contabilización las ictericias secundarias a malformación congénita de las vías biliares, ya que su duración se relaciona con la época de su intervención quirúrgica.

El análisis de la tendencia evolutiva de la ictericia nos revela (cuadro N° 4) que en 18 casos hubo aumento progresivo, de ellos 16 corresponden a pacientes que fallecen en forma rápida sin que existiera

CUADRO N° 4

## DURACION Y CARACTERISTICAS EVOLUTIVAS DE LA ICTERICIA PATOLOGICA EN EL RECIEN NACIDO Y LACTANTE MENOR

| Diagnóstico            | Duración (semanas) |   |     |     | Características evolutivas |    |    |    |   |
|------------------------|--------------------|---|-----|-----|----------------------------|----|----|----|---|
|                        | —1                 | 2 | 3-4 | + 4 | 1                          | 2  | 3  | 4  | 5 |
| Incompatibilidad Rh    | 5                  | 3 | 2   | 5   | —                          | 11 | 14 | 4  | — |
| Incompatibilidad ABO   | —                  | 4 | 3   | 2   | —                          | —  | 7  | 2  | — |
| Hepatitis              | —                  | — | 1   | 6   | 1                          | 1  | 4  | —  | 1 |
| Sepsis                 | 2                  | 2 | 15  | 2   | 8                          | 4  | 6  | 4  | 1 |
| Malformación congénita | —                  | — | —   | —   | 5                          | 2  | —  | —  | — |
| TOTAL                  | 7                  | 9 | 21  | 15  | 13                         | 18 | 31 | 10 | 2 |

CARACTERISTICAS EVOLUTIVAS: 1: Estacionaria.  
2: Aumento progresivo.  
3: Atenuación progresiva.  
4: Ascenso y declinación.  
5: Declinación fluctuante.

CUADRO N° 5

## PRESENCIA DE HEPATO Y ESPLENOMEGALIA EN ICTERICIAS PATOLOGICAS DEL RECIEN NACIDO Y LACTANTE MENOR

| Diagnóstico            | Hígado (cm.) |     |     |     | Bazo (cm.) |     |    |     |
|------------------------|--------------|-----|-----|-----|------------|-----|----|-----|
|                        | —            | 1-2 | 3-4 | + 4 | —          | 1-2 | 3  | + 3 |
| Incompatibilidad Rh    | 1            | 7   | 12  | 2   | —          | 12  | 7  | 3   |
| Incompatibilidad ABO   | —            | 4   | 5   | 1   | 7          | 3   | —  | —   |
| Hepatitis              | —            | 1   | 5   | 1   | 2          | 1   | 3  | 1   |
| Sepsis                 | —            | 7   | 15  | 1   | 12         | 8   | 3  | —   |
| Malformación congénita | —            | 2   | 5   | 6   | 1          | 3   | 1  | —   |
| TOTAL                  | 1            | 21  | 42  | 11  | 22         | 27  | 14 | 4   |

oportunidad de observar una declinación ulterior de la ictericia. De 13 casos que tienen tendencia estacionaria, 5 corresponden a malformación congénita de las vías biliares observadas en un período no muy prolongado de tiempo. En 31 casos se comprobó declinación paulatina de la ictericia, tipo evolutivo que se observa en cualquier tipo de ictericia patológica, a excepción de los síndromes ictericos secundarios a la atresia biliar. En 2 casos de hepatitis y sepsis se observó declinación fluctuante del tinte icterico.

c) *Presencia de h pato-esplenomegalia.*

Existió hepatomegalia en 53 casos (cuadro N  5) en 11 de ellos alcanzó magnitud notoria, palpándose el hígado a más de 4 cm. del reborde costal. No hubo esplenomegalia en 22 casos; en 18 pacientes este síntoma fué muy manifiesto. En general, las mayores esplenomegalias se comprobaron en los casos de síndrome icterico por incompatibilidad de Rh.

d) *Presencia de acolia.*

Este síntoma se apreció en 11 casos, que se hallan detallados en el cuadro N  6.

e) *Bilirrubinemia total y directa pronta máximas.*

En el cuadro N  7, se consignan algunos detalles a este respecto, pudiendo des-

CUADRO N  6

## PRESENCIA DE ACOLIA EN ICTERICIAS PATOLOGICAS DEL RECIEN NACIDO Y LACTANTE MENOR

| Diagnóstico            | N  casos |
|------------------------|----------|
| Hepatitis              | 5        |
| Sepsis                 | 4        |
| Incompatibilidad Rh    | 3        |
| Incompatibilidad ABO   | 1        |
| Malformación congénita | 10       |
| TOTAL                  | 23       |

tacarse que en 20 pacientes la bilirrubinemia total fué superior a 20 mg.%, correspondiendo cerca de la mitad de los casos a síndromes ictericos secundarios a incompatibilidad de grupo Rh. Las ictericias debidas a hepatitis y sepsis evolucionaron con cifras máximas de bilirrubinemia total algo menores (8 casos con valores inferiores a 10 mg.%).

La bilirrubinemia directa pronta estuvo manifiestamente elevada en todos los casos debidos a hepatitis y a malformación congénita de las vías biliares y en la mayoría (9 de 10 casos) de los que presentaron sepsis como causa de ictericia. En el grupo de pacientes que presentó incompatibilidad sanguinea, hubo casos con bilirrubinemia directa pronta relativamente baja (9 casos con menos de 10%).

f) *Reacciones de floculación.*

Como puede observarse en el cuadro N  8, las reacciones de floculación consi-

CUADRO N  7

## BILIRRUBINEMIA TOTAL (mg.%) Y DIRECTA (%) EN ICTERICIAS PATOLOGICAS DEL RECIEN NACIDO Y LACTANTE MENOR

| Diagnóstico            | Bilirrubinemia T. (mg.%) |         |         |      | Bilirrubinemia D. (%) |         |         |      |
|------------------------|--------------------------|---------|---------|------|-----------------------|---------|---------|------|
|                        | —10                      | 10,1-20 | 20,1-40 | + 40 | —10                   | 10,1-30 | 30,1-50 | + 50 |
| Incompatibilidad Rh    | 1                        | 8       | 9       | —    | 7                     | 7       | —       | 5    |
| Incompatibilidad ABO   | 1                        | 2       | 3       | 1    | 2                     | 2       | 2       | 1    |
| Hepatitis              | 2                        | 3       | 1       | 1    | —                     | —       | 4       | 3    |
| Sepsis                 | 5                        | 4       | 1       | —    | 1                     | —       | 1       | 3    |
| Malformación congénita | 3                        | 5       | 4       | —    | —                     | —       | 10      | —    |
| TOTAL                  | 12                       | 23      | 18      | 2    | 10                    | 9       | 17      | 12   |

CUADRO N° 8

REACCIONES DE FLOCULACION EN ICTERICIAS PATOLOGICAS DEL RECIEN NACIDO Y LACTANTE MENOR

| Diagnóstico                      | Reacciones de floculación |           |          |
|----------------------------------|---------------------------|-----------|----------|
|                                  | (—)                       | (-)       | (-+-)    |
| Incompatibilidad Rh . . . . .    | 13                        | 8         | —        |
| Incompatibilidad ABO . . . . .   | 6                         | 1         | —        |
| Hepatitis . . . . .              | —                         | 1         | 6        |
| Sepsis . . . . .                 | 4                         | 4         | 1        |
| Malformación congénita . . . . . | 5                         | 4         | 2        |
| <b>TOTAL</b> . . . . .           | <b>28</b>                 | <b>18</b> | <b>9</b> |

deradas en conjunto (Hanger, Oro coloidal, Rojo escarlata, Timol turbidez) estuvieron manifiestamente alteradas en casi todos los casos de hepatitis. En 18 casos hubo alteración discreta, de ellos 9 correspondieron a ictericias por incompatibilidad de grupos sanguíneos. Las reacciones de floculación fueron negativas en 28 casos, 5 correspondían a ictericia por atresia biliar, 4 a sepsis y el resto a incompatibilidad de grupos Rh o ABO.

B. Estudio histológico.

1º Eritroblastosis.

Se estudiaron 10 biopsias practicadas en siete enfermos.

La estructura lobulillar y la disposición trabecular estaba conservada en todos los casos.

Los elementos epiteliales eran de tamaño normal en dos casos, pequeños en uno y grandes en siete. En seis biopsias el citoplasma apareció de aspecto espumoso, denso en dos, vacuolar en uno y granuloso el restante. En 8 casos, el núcleo fué normal y pequeño en los otros dos. Pigmento biliar no se encontró en seis casos, en los otros cuatro casos se presentó en escasa cantidad. En cambio, pigmento granuloso café (figura N° 1) se encontró en gran abundancia en un caso; en cuatro casos había regular cantidad; en



Fig. N° 1 (450 X) — M. Q.: Eritroblastosis. Muestra la presencia de abundante pigmento granuloso café en las células parenquimatosas.

dos fué escaso y estuvo ausente en tres. En cuatro casos se encontró infiltración grasa moderada y en otro la intensidad fué mediana.

Se encontró un paralelismo apreciable entre la acumulación del pigmento pardo y la reacción inflamatoria de los espacios portales. Esta relación se ha señalado también en la hemosiderosis del hígado en los estados iniciales de las hemocromatosis.

Los sinusoides fueron de aspecto normal en todos los casos.

Los trombos biliares fueron abundantes en un caso y escasos en otros tres.

Cinco biopsias demostraron hiperplasia de las células de Kupffer; en el resto fueron normales.

En los espacios de Kiernan se encontró infiltración inflamatoria leve en cuatro casos, moderada en dos e intensa en uno. En cinco casos, se reconoció presencia de

CUADRO N° 9

INFILTRACION INFLAMATORIA PORTAL. HALLAZGO HISTOLOGICO POR PUNCION HEPATICA EN ERITROBLASTOSIS

| Infiltración celular    | Intensidad (N.º de casos) |          |          |           |
|-------------------------|---------------------------|----------|----------|-----------|
|                         | Ausente                   | Escasa   | Moderada | Abundante |
| Polinucleares . . . . . | 5                         | 1        | 3        | 1         |
| Linfocitos . . . . .    | 7                         | 3        | —        | —         |
| Monocitos . . . . .     | 5                         | 2        | 3        | —         |
| <b>TOTAL</b> . . . . .  | <b>17</b>                 | <b>6</b> | <b>6</b> | <b>1</b>  |

polinucleares; en tres casos fueron moderadamente numerosos y en uno muy numerosos; en el quinto caso fueron escasos.

Monocitos estuvieron presentes en cinco biopsias, en tres su abundancia fué moderada y en dos fué escasa. En tres casos se encontró linfocitos en escasa proporción (cuadro N° 9).

Los signos proliferativos tuvieron la siguiente representación (cuadro N° 10): histiocitos se encontraron en cantidad moderada en cinco casos y leve en dos; en cinco casos se encontraron fibroblastos, en dos de ellos en escasa proporción, en otros dos en cantidad moderada y abundantes en el último; fibras colágenas en escasa cantidad se observaron en dos casos; en cantidad moderada en uno y abundante en otro.

No se observaron pseudo-conductillos. Invasión fibrilar del parénquima se apreció en un solo caso.

En seis muestras se encontró acúmulos celulares intra-lobulillares (figura N° 2); estos acúmulos correspondían a centros de proliferación hematopoyética. En un caso los conductos biliares aparecieron dilatados con pliegues en su interior. En otro caso se encontró algunas células tumefactas y necróticas. En otro se apreció acúmulo leucocitario en relación a los trombos biliares.

En tres casos se practicó una segunda punción biopsia. En un caso ésta se practicó cuarenta días después de la inicial y demostró las mismas lesiones, a las que se añadió la presencia de cilindros biliares, que no se observaron en la biopsia anterior.

En un segundo caso la biopsia control se practicó a los 27 días. En esta se encontró acentuación de las alteraciones portales y presencia de algunas células tumefactas y necróticas.



Fig. N° 2 (350 X) — M. Q.: Eritroblastosis. Demuestra acúmulos celulares correspondientes a centros de proliferación hematopoyéticos. (Nótese la conservación de la estructura).

En un tercer caso, la biopsia se practicó a los 26 días. En ella se reconoció una disminución de los acúmulos celulares intra-lobulillares.

2º Hepatitis.

Se estudiaron siete biopsias practicadas en cuatro enfermos.

La estructura lobulillar y la disposición trabecular se conservó en todos los casos (figura N° 3).

Los elementos epiteliales fueron normales en un caso, grandes en cinco y pequeños en el restante. Los núcleos fueron normales, con excepción de un caso en que aparecieron pequeños. El citoplasma fué de aspecto espumoso en tres de ellos, vacuolar en otros tres y denso en uno. Pigmento biliar se encontró en tres biopsias en escasa cantidad. Pigmento granu-

CUADRO N° 10

FENOMENOS PROLIFERATIVOS PORTALES. HALLAZGO HISTOLOGICO POR PUNCION HEPATICA EN ERITROBLASTOSIS

| Tipo proliferación                        | Intensidad (N.º de casos) |        |          |           |
|---|---------------------------|--------|----------|-----------|
|   | Ausente                   | Escasa | Moderada | Abundante |
| Histiocitos . . . . .                     | 3                         | 2      | 5        | —         |
| Fibroblastos . . . . .                    | 5                         | 2      | 2        | 1         |
| Fibras colágenas . . . . .                | 6                         | 2      | 1        | 1         |
| Pseudo-conductillos . . . . .             | 10                        | —      | —        | —         |
| Invasión fibrilar del lobulillo . . . . . | 9                         | 1      | —        | —         |
| TOTAL . . . . .                           | 33                        | 7      | 9        | 2         |



Fig. Nº 3 (350 X) — Hepatitis. Enfocada sobre la vena central demostrando la conservación general de la estructura.

loso café se encontró en todos; en dos casos fué abundante, en dos moderado y en tres escaso. Infiltración grasa se observó en cuatro muestras en escasa cantidad.

En todos los casos los sinusoides fueron de aspecto normal.

Todos los casos mostraron infiltración inflamatoria de los espacios de Kiernan. Ella fué intensa en 5 casos, moderada en una y leve en el restante. Todos contenían

polinucleares en escasa cantidad. Los linfocitos se encontraron en escasa cantidad en un caso, abundantes en dos y moderados en cuatro. Los monocitos fueron abundantes en tres casos, regularmente numerosos en dos y escasos en dos (cuadro Nº 11).

Los signos proliferativos (cuadro Nº 12) se manifestaron de la siguiente manera: los histiocitos fueron abundantes en tres casos, poco abundantes en uno y menos en dos. Fibroblastos se encontraron en escasa cantidad en cinco de ellos y en cantidad moderada en uno. Presencia de fibrillas colágenas se observó en seis casos; tres con intensidad moderada y tres de intensidad leve.

No se observó formación de pseudoconductillos en los espacios portales. Tampoco se encontró invasión fibrilar de los lobulillos (cuadro Nº 12).

En dos casos se observó acúmulos celulares intralobulillares. En dos biopsias sucesivas de un enfermo se encontró formaciones de aspecto tuberculoideo en el espesor de los lobulillos (figura Nº 4).

En dos casos se tomaron biopsias controles, en número de una en uno y de dos en otro. En el primer caso, esta segunda biopsia, tomada a los 22 días, reveló disminución del tejido conjuntivo.

El segundo caso de esta serie se punccionó a los dos meses quince días de la primera biopsia; un tercer control se prac-

CUADRO Nº 11

INFILTRACION INFLAMATORIA PORTAL. HALLAZGOS HISTOLOGICOS POR PUNCIÓN HEPATICA EN HEPATITIS

| Infiltración celular    | Intensidad (N.º de casos) |        |          |           |
|-------------------------|---------------------------|--------|----------|-----------|
|                         | Ausente                   | Escasa | Moderada | Abundante |
| Polinucleares . . . . . | —                         | 7      | —        | —         |
| Linfocitos . . . . .    | —                         | 1      | 4        | 2         |
| Monocitos . . . . .     | —                         | 2      | 2        | 3         |
| <b>TOTAL . . . . .</b>  | —                         | 10     | 6        | 5         |

CUADRO Nº 12

FENOMENOS PROLIFERATIVOS PORTALES. HALLAZGOS HISTOLOGICOS POR PUNCIÓN HEPATICA EN HEPATITIS

| Tipo proliferación                        | Intensidad (N.º de casos) |        |          |           |
|---|---------------------------|--------|----------|-----------|
|   | Ausente                   | Escasa | Moderada | Abundante |
| Histiocitos . . . . .                     | 1                         | 2      | 1        | 3         |
| Fibroblastos . . . . .                    | 1                         | 5      | 1        | —         |
| Fibras colágenas . . . . .                | 1                         | 3      | 3        | —         |
| Pseudo-conductillos . . . . .             | 7                         | —      | —        | —         |
| Invasión fibrilar del lobulillo . . . . . | 7                         | —      | —        | —         |
| <b>TOTAL . . . . .</b>                    | 17                        | 10     | 5        | 3         |

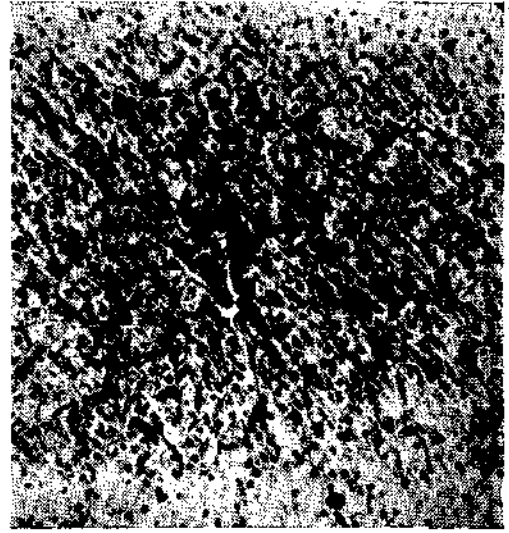


Fig. Nº 4 (400 X) — L. E.: Hepatitis. Destaca el hallazgo de formación tuberculoidea.

Fig. Nº 5 (200 X) — M. L.: Ictericia fisiológica. Se aprecia normalidad en la estructura lobulillar y disposición trabecular.

ticó a los 41 días. Los fenómenos inflamatorios y proliferativos aparecieron progresivamente más desarrollados. Además en la primera y tercera muestra se encontraron formaciones tuberculoideas.

3º Sepsis.

Se estudió solamente una biopsia.

La estructura lobulillar y la disposición trabecular se conservó.

Los elementos epiteliales fueron grandes y estaban provistos de núcleos de aspecto normal. El citoplasma era vacuolar y contenía pigmento biliar en cantidad moderada. No se observó pigmento granuloso café.

Se apreció regular cantidad de trombos biliares.

Los sinusoides y las células de Kupffer no mostraron alteración.

En los espacios porta se observó infiltración inflamatoria leve, constituida por polinucleares, linfocitos y monocitos en escasa cantidad. Los signos proliferativos se manifestaron por escasa cantidad de histiocitos y algunos fibroblastos. No se observó fibrillas colágenas ni proliferación de pseudo-conductillos.

Se apreció regular cantidad de acúmulos celulares intra-lobulillares.

4º Ictericia fisiológica.

Se estudió una biopsia.

La estructura lobulillar y la disposición trabecular estaba conservada (figura Nº 5).

Los elementos epiteliales y sus núcleos fueron de aspecto normal. El citoplasma era de aspecto espumoso, con escasa cantidad de pigmento biliar y de pigmento granuloso de color café. No se observó infiltración grasa.

Los sinusoides fueron normales. No se encontró trombos biliares.

Las células de Kupffer se apreciaron hiperplásticas.

En los espacios porta se observó inflamación moderada, con escasa cantidad de polinucleares y regular cantidad de linfocitos y monocitos. Se observó a su vez,

CUADRO Nº 13

HALLAZGOS HISTOLOGICOS COMPROBADOS POR PUNCION BIOPSIA DEL HIGADO EN 16 SINDROMES ICTERICOS DEL RECIEN NACIDO Y LACTANTE MENOR

| Tipo de lesión                  | Síndrome icterico |           |        |
|---------------------------------|-------------------|-----------|--------|
|                                 | Eritroblastosis   | Hematuria | Sepsis |
|                                 | (8)               | (6)       | (2)    |
| Alteración citoplasmática ..    | 6                 | 5         | —      |
| Núcleos múltiples .....         | —                 | 3         | —      |
| Núcleos normales .....          | 5                 | 3         | 2      |
| Células grandes .....           | 4                 | 2         | 1      |
| Pigmento biliar .....           | 3                 | 5         | 1      |
| Hemosiderina .....              | 4                 | 4         | —      |
| Trombos biliares .....          | 2                 | 2         | 1      |
| Infiltración celular Kiernan .. | 5                 | 6         | 2      |
| Fibrosis .....                  | 3                 | 3         | 2      |



proliferación moderada de histiocitos, con escasa cantidad de fibroblastos. No se encontró fibras colágenas ni proliferación de pseudoconductillos.

Se observaron abundantes acúmulos celulares intralobulillares.

En el cuadro N<sup>o</sup> 13 se resumen los resultados generales y de mayor interés apreciados en el estudio histológico practicado en todo el material.

#### COMENTARIO

Aún cuando el síndrome icterico del recién nacido y lactante menor tiene destacada importancia, dada su relativa frecuencia y muchas veces su especial gravedad, hasta fecha reciente y entre nosotros sus problemas no se habían analizado con algún detalle. Es así como en este tópico la bibliografía pediátrica nacional sólo registra comunicaciones aisladas referentes a la conducta quirúrgica planteada ante la aparición en la infancia de ictericias de curso obstructivo <sup>14-15-16-17-18.</sup>

La clínica registra numerosas circunstancias patológicas que pueden dar origen a ictericias en este periodo de la vida, a través de diversos mecanismos que a menudo operan asociados. Es este último hecho el que explica la dificultad diagnóstica que presentan los síndromes ictericos del niño menor. Es así como suele observarse que a la patogenia hemolítica en los casos de ictericia por incompatibilidad sanguínea se une en algunos pacientes el daño hepático o se asocian manifestaciones de acolia prolongada que sugieren la participación de un componente obstructivo. Por otra parte, la obstrucción biliar congénita en un plazo variable se suele acompañar también de signos que traducen alteración parenquimatosa y finalmente diversas noxas de orden infeccioso, como ocurre en las sepsis y lúes, secundariamente pueden originar cuadros ictericos debidos a hemólisis y lesión hepática.

Sin duda, el problema diagnóstico de mayor interés reside en la observación en el curso de ictericias prolongadas de fenómenos acólicos, a veces de tal duración que llegan a plantear una conducta quirúrgica, al simular el cuadro de la malformación de las vías biliares. Estos hechos que han sido reconocidos sólo en los últimos años, tienden a definirse cada vez

con mayor precisión <sup>19-20</sup>. Es así como se ha destacado que no sólo la eritroblastosis fetal puede dar origen al llamado síndrome de la "bilis espesada", sino que también algunos casos de colangitis, cirrosis congénita y principalmente de hepatitis viral. El mecanismo que genera la obstrucción en estas ocasiones aún no es bien claro y aparte de la hiperhemolisis que a veces podría jugar algún rol, cabe señalar la posibilidad de que coexistan canaliculos biliares de menor amplitud o que se trate de un fenómeno patológico que dañe primariamente la célula hepática. Esta nueva concepción de la fase obstructiva que aparece en el curso de las ictericias prolongadas tiene sin duda proyecciones terapéuticas, ya que el conocimiento de estas afecciones en forma oportuna evita intervenciones quirúrgicas de serio riesgo <sup>21</sup>. Se comprende el interés que adquiere para el clínico el contar en estas ocasiones, como en general ante cualquier síndrome icterico de útiles elementos de diagnóstico. Algunos antecedentes y síntomas clínicos, unidos al estudio humoral practicado en forma seriada y en ciertos casos a la posibilidad de contar in vivo con el examen histológico del parénquima hepático, en cortes obtenidos por medio de la punción biopsia, facilitan eficazmente el diagnóstico diferencial.

Nuestra experiencia adquirida en la crítica de la evolución clínica y humoral de 80 ictericias patológicas del recién nacido y lactante menor y que se completó con el informe histológico obtenido en 13 casos por medio de la biopsia del hígado; nos permitió valorar en alguna forma la utilidad de estos diversos métodos de examen.

Las ictericias por incompatibilidad sanguínea (Rh y ABO) fueron cuadros que se iniciaron en forma precoz, generalmente en el curso de las primeras 24 horas, como ocurrió en 23 de 38 casos y cuya duración fué variable y relativamente prolongada en 7 ocasiones. Después de una intensificación transitoria la ictericia tuvo luego un curso de atenuación progresiva. Fué frecuente en estos pacientes la comprobación de hepatomegalia (20 casos) y de esplenomegalia (25 casos), síntoma este último que estuvo siempre presente en la incompatibilidad Rh. En cuatro casos se comprobó acolia transitoria.

Hubo elevadas tasas de bilirrubina sérica, en 13 casos estos valores fueron superiores a 20 mg.%. La hiperbilirrubinemia fué casi siempre de predominio indirecto, pero en seis ocasiones el porcentaje de bilirrubina directa fué alto. Las reacciones de floculación analizadas en su conjunto generalmente fueron negativas.

El esquema histopatológico de las eritroblastosis<sup>22</sup> revistió apreciable uniformidad. Se caracterizó por conservación de la estructura lobulillar del hígado, conservación de la estructura de las células parenquimatosas; y por modificaciones, en cambio, en el estroma y en el sistema reticular, como asimismo, en la acumulación y aparición de pigmentos. En el estroma hubo modificaciones de carácter inflamatorio de grado variable.

Entre las alteraciones del sistema reticular, la hiperplasia de las células de Kupffer no parece tener un significado especial, pues se la encuentra en diversas condiciones y no demuestra relación con otras manifestaciones. En cambio, fué constante la presencia de nidos celulares de naturaleza sanguínea en el interior de los lobulillos.

La presencia de pigmento biliar y de trombos biliares, sólo tiene relación con el fenómeno de hiperbilirrubinemia, ya que se encontró aproximadamente en la misma proporción en las ictericias del grupo de las hepatitis.

La presencia de pigmento café, granuloso, amorfo y con los caracteres microscópicos de la hemosiderina, fué la alteración más llamativa de este grupo. Se la encontró en gran abundancia en una oportunidad, en regular cantidad en cuatro casos y faltó en tres observaciones correspondientes a biopsias efectuadas en los primeros días de evolución, por lo que puede suponerse que ha faltado tiempo para que esta condición se presente.

Las ictericias por hepatitis, se diagnosticaron sólo por exclusión, ante la presencia de una ictericia hepatocelular que apareció sin relación a una reconocida infección causal. En algunos casos este diagnóstico puede precisarse por medio de la punción biopsia hepática, pero muestran rara vez necrosis de las células centrolobulillares y cuando este hecho se comprueba en un caso determinado, se le relaciona con hepatitis de curso evolutivo

grave. En segundo lugar debe señalarse la presencia de pigmento pardo en la totalidad de los casos con intensidad variable, pero sensiblemente comparable con las encontradas en el grupo eritroblastótico. La presencia de este pigmento traduce una actividad hemolítica que no está presente en las hepatitis infecciosas del adulto. Este pigmento granuloso que se ve en hepatitis, para algunos no contendría fierro, pues no toma las tinciones específicas para esta substancia y por lo tanto, no derivaría de la hemoglobina.

En un caso la hepatitis estuvo asociada al desarrollo de tubérculos epitelioides en el hígado, los cuales fueron encontrados en dos muestras tomadas con intervalo de 110 días.

En la literatura revisada<sup>20-24-25-26-35-36</sup>, se describe casi constantemente, la presencia en el estudio histológico del hígado de niños ictericos de células gigantes multinucleadas, en cantidad variable, destacándose que incluso pueden reemplazar totalmente a las células parenquimatosas normales. En cuanto a su significado y génesis no hay acuerdo. Para algunos —como Harris<sup>20</sup>— sería el producto de una reacción inespecífica del hígado infantil a cualquier injuria. Para otros —como Craig o Scott<sup>24-35</sup>— sería el hallazgo más característico de la histopatología de las llamadas hepatitis del lactante. Para otros —como Smetana<sup>25</sup>— en cambio, podría constituir el signo más característico de una entidad nosológica independiente. En todo caso, en esta serie, no encontramos células de ese tipo. En ocasiones las células parenquimatosas poseían más de un núcleo, pero guardando la relación con lo que se asigna a hígados normales<sup>26</sup>.

La ictericia secundaria a sepsis, afeción que sólo a veces se evidenció en forma llamativa con fiebre elevada, franco compromiso general e incluso signos metastáticos, no dá signos de certidumbre al estudio histológico del hígado por no encontrarse lesiones más o menos características<sup>20-23-24-25-26-27</sup>. En este grupo de pacientes, la ictericia apareció precoz o tardíamente, en seis casos más allá del primer mes de vida, la duración fué prolongada, con tendencia más común a la declinación paulatina o fluctuante del tinte icterico. En tres casos hubo acolia. La presencia de hípato-esplenomegalia fué frecuente, pero no de regla. La bilirrubinemia total

fué moderadamente elevada y siempre de franco predominio directo. Las reacciones de floculación siempre estuvieron manifiestamente alteradas.

En 4 pacientes con hepatitis, al estudio histológico las alteraciones encontradas no ofrecieron uniformidad. Esta misma variedad de opiniones se revela en las publicaciones sobre el tema<sup>28-29-30-31-32-33</sup>. Llama la atención la conservación de la estructura, como asimismo la escasa reacción de las células reticulares. Se apreció conservación de la estructura de las células parenquimatosas. La mayor alteración se encontró en los espacios portales, en donde la infiltración inflamatoria fué frecuente y de intensidad mayor que en los otros grupos, con predominio de los leucocitos polinucleares.

Dos circunstancias merecen destacarse en este grupo. En primer lugar, la notable diferencia que ofrece el cuadro microscópico de esta hepatitis si se le compara con el que se encuentra en las hepatitis infecciosas del adulto. En éste las lesiones predominantes se encuentran en las células parenquimatosas de la región centrolobulillar y que alcanzan hasta la necrosis de un número variable de ellas. En cambio, en el material estudiado, no hemos observado en ninguna oportunidad los síntomas morfológicos degenerativos del parénquima hepático. Esta circunstancia, si bien queda limitada en su significado por el número restringido de observaciones, induce a sospechar un diverso comportamiento del hígado frente a la noxa causal o sugiere la acción de un agente etiológico diferente.

El estudio histológico en el único caso de ictericia por sepsis en que se realizó punción, las alteraciones encontradas sólo correspondieron a una moderada reacción inflamatoria del estroma.

Las ictericias debidas a malformación congénita de las vías biliares se iniciaron en la primera semana de vida en la mitad de los casos y su curso fué progresivo o estacionario en los pacientes que fallecieron precozmente luego de la intervención quirúrgica que sólo en un paciente se reveló eficaz al permitir el drenaje biliar después de haberse practicado una colecistogastro-anastomosis<sup>18</sup>. La presencia de hepato-esplenomegalia fué frecuente, pero no constante. Siempre existió hiperbilirru-

binemia directa elevada, con porcentajes superiores al 30%. Las reacciones de floculación estuvieron a veces alteradas.

En la ictericia fisiológica estudiada con punción, aparte de la presencia de pigmentos biliares, se encontró hiperplasia de las células de Kupffer y acumulación discreta de pigmento café, revelador del estado hemolítico.

#### RESUMEN

Se practica la revisión crítica de 80 observaciones correspondientes a recién nacidos y lactantes menores que presentaron ictericias patológicas y se analiza en este material las características clínicas y humorales de mayor importancia.

Se practica estudio histológico en trozos laminares obtenidos por punción biopsia del hígado en 13 pacientes que presentaron diversos tipos de cuadros ictericos.

El estudio clínico señaló notoria precocidad en la iniciación de las ictericias debidas a incompatibilidad sanguínea y periodo variable de aparición de estos cuadros, en casos de ictericias secundarias a sepsis, hepatitis y malformación congénita de las vías biliares. La duración de la ictericia en pacientes que sobreviven, generalmente fué superior a dos semanas y su curso más prolongado se asoció con frecuencia a la aparición de fenómenos acólicos que pueden simular cuadros debidos a obstrucción biliar permanente. La hépato y la esplenomegalia se observan en cualquier ictericia patológica, pero son más acentuadas en el curso de la eritroblastosis por factor Rh.

El estudio humoral destacó la comprobación de las más altas bilirrubinemias en las ictericias por incompatibilidad sanguínea, en estos cuadros también, aunque con mucho menor frecuencia, puede registrarse un ascenso de la bilirrubina directa pronta, hallazgo que es de regla, en hepatitis, sepsis y malformación congénita de las vías biliares. Las reacciones de floculación están intensamente alteradas en las hepatitis y con menor constancia y magnitud en otros tipos de ictericias estudiados; en los síndromes ictericos debidos a incompatibilidad sanguínea, lo habitual es la negatividad de estos exámenes.

El estudio histológico no permite deducir conclusiones precisas, dado el reducido

grupo de pacientes en que se practicara, sin embargo, se tiene la impresión que puede tener utilidad en ciertos casos, como método complementario de examen en el diagnóstico diferencial de los cuadros ictericos. En la ictericia secundaria a incompatibilidad Rh, es de regla la conservación de la estructura y es constante la presencia de nidos hematopoyéticos y el depósito de hemosiderina. En la hepatitis destaca la ausencia, en contraposición a lo que ocurre en el adulto, de lesiones degenerativas celulares, es frecuente la infiltración portal y puede comprobarse también la existencia de hemosiderina.

#### SUMMARY

#### SOME ASPECTS IN THE CLINICAL, HUMORAL AND HISTOLOGICAL STUDY OF JAUNDICE IN THE NEWBORN AND JOUNG INFANTS.

A critic review is done on 80 cases of pathological jaundice in the neonatal period and early infancy and an analysis is made on the main clinical and humoral characteristics of this casuistry.

An histological study is done on fragments obtained by needle biopsy of the liver in 13 patients who presented different types of jaundice.

Clinical study showed precocious initiation in jaundice due to blood incompatibilities and a variable period in the initiation of this condition in cases following sepsis, hepatitis and congenital malformations of the biliary tree. The duration of jaundice in live patients was in general over two weeks and their longer evolution was associated frequently with the apparition of acolia, simulating a permanent biliary obstruction. Hepatomegaly and splenomegaly were observed in any type of pathological jaundice, but these signs were more remarkable in erythroblastosis due to Rh factor.

Humoral study allowed us to verify that highest bilirrubinemia were present in jaundice due to blood incompatibilities; in these cases we can find too, with less frequency, an ascent of direct serum bilirubin, a finding that is the rule in hepatitis, sepsis and congenital malformations of the biliary tree. Flocculation tests were positives in all of the cases of hepatitis and with less intensity in other types

of jaundice; in all of the cases due to blood incompatibility, they were negatives.

Histological study don't allow us to draw accurate conclusions, because of the small number of patients in which it was practiced, but we think it can be useful in some cases as complementary method for the differential diagnosis of jaundice. In the cases due to Rh incompatibility, the maintenance of the structure of the liver is the rule and it is constant the presence of hematopoietic nests and deposits of hemosiderin. In hepatitis, on the contrary to what happen in adults, it detachs the lack of degenerative damage of the cells, being frequent a portal infiltration and it can be also observed the presence of hemosiderin.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.—WEECH, A. A. — "Genesis of Physiological Hyperbilirubinemia". *Advances in Pediatrics*. 2:346, 1947.
- 2.—HSIA, D. Y.-Y.; GOLDBLOOM, R. B. y GELLIS, S. S. — "Studies of the Mechanical Fragility of Erythrocytes. II. Relation to Physiologic Jaundice of the Newborn Infant". *Pediatrics*, 13:24, 1954.
- 3.—OBRINSKY, W.; ALLEN, E. L. y ANDERSON, E. E. — "Physiologic Hyperbilirubinemia in Premature Infants". *Am. J. Dis. Child.* 87:305, 1954.
- 4.—WELIN, G. — "Needle Biopsy and Liver Function Tests in acute Hepatitis and Cirrosis of the Liver". *Acta Med. Scandinava. Sup.* 268:268, 1952.
- 5.—CAZAL, P. — "La punción biopsia del hígado". Ediciones Morata. Madrid, 1951.
- 6.—TERRY, R. — "Microscopic Diagnosis in Liver Biopsy". *J. A. M. A.* 154:990, 1954.
- 7.—BRANDERBURG, E. H. — "Liver Biopsy: a Necropsy study". *Collect. Papers of Mayo Clinic.* 46:2, 1954.
- 8.—STAUFFER, M. H. — "Helpful points in the Diagnosis and Treatment of Liver Disease". *Collect. Papers Mayo Clinic.* 43:1, 1951.
- 9.—CLEVELAND, F. P.; RICHFIELD, D. F.; GALL, E. A. y SCHIFF, L. — "Needle Biopsy of the Liver". *Arch. Path.* 49:333, 1952.
- 10.—TERRY, R. — "Risk of the Needle Biopsy of the Liver". *J. A. M. A.* 154:990, 1954.
- 11.—ZAMCHECK, N. — "Risk of Needle Biopsy". *New England J. Med.* 249:1062, 1953.
- 12.—SNELL, A. M. — "Diagnostic Procedures in the Study of Jaundiced Patients". *Collect. Papers of Mayo Clinic.* 41:68, 1949.
- 13.—ROMEIS, B. — "Mikroskopische Technik". Munchen, Leibniz Verlag, 1948.
- 14.—CARREON, C. — *Rev. Chilena de Pediatría.* 11:514, 1940.
- 15.—COFRE, P. — *Rev. Chilena de Pediatría.* 16:74, 1945.
- 16.—MUZZO, S.; SWEET, C. y CARREON, C. — *Rev. Chilena de Pediatría.* 23:474, 1952.
- 17.—GARCÉS, H.; NEIRA, M. y GUZMAN, A. — "Malformación Congénita Quística del Colédoco". *Rev. Chilena de Pediatría.* 23:10, 1952.
- 18.—NIEMEYER, H. e IZZO, C. — "Malformación de las Vías Biliares Corregida Quirúrgicamente por Colectogastrostomía". *Rev. Chilena de Pediatría.* 24:107, 1953.
- 19.—HSIA, D. y GELLIS, S. — "Prolonged Obstructive Jaundice in Infancy". — *Am. J. Dis. Child.* 85:13, 1953.
- 20.—HARRIS, R. y ANDERSON, D. — "Obstructive Jaundice in Infants with Normal Biliary Tree". *Pediatrics.* 13:292, 1954.
- 21.—RIESEWETTER, W.; EVERETT, C. y FARQUHAR, J. — "Surgical Jaundice". *Pediatrics.* 15:194, 1955.
- 22.—CRAIG, J. — "Sequences in the development of Cirrosis of the Liver in Case of Erythroblastosis". *Arch. Path.* 49:665, 1950.
- 23.—GELLIS, S. y HSIA, D. — "Jaundice in Infancy". *Pediatrics Clinics of North America.* 449, 1955.

- 24.—SCOTT, R.; WILKINS, W. y KESLER, A. — "Viral Hepatitis in Early Infancy". *Pediatrics*. 13:447, 1954.
- 25.—SMETANA, H. y JOHNSON, J. — "Neonatal Jaundice with Giant Cell Transformation of the Hepatitis Parenchyma". *Am. J. Path.* 4:747, 1955.
- 26.—GARCÉS, H. y LEIVA, W. — "Hepatitis Infecciosa Congénita en Gemelos Univitelinos". *Rev. Chilena de Pediatría*. 25:427, 1954.
- 27.—CONTRERAS, R.; AMENABAR, E. y PRADO, S. — "Ictericia Prolongada en el Lactante". *Rev. Chilena de Pediatría*. 25:10, 1954.
- 28.—NIEMEYER, H.; DANUS, O. y UNDURRAGA, O. — "Hepatitis Aguda en el Niño". *Rev. Chilena de Pediatría*. 24:158, 1953.
- 29.—DIBLE, J.; HUNT, W.; PUGH, V.; STEINGOLD, L. y WOOD, J. — "Fetal and Neonatal Hepatitis and its Sequelae". *J. Path. & Bact.* 67:195, 1954.
- 30.—STIMSON, P. — "Homologous Serum Jaundice". *J. Pediatrics*. 45:606, 1954.
- 31.—TRAISMAN, A.; WHEELER, R. y FAGER, O. — "Virus Hepatitis in Infancy". *J. Pediatrics*. 37:174, 1950.
- 32.—BELLIN, L. y BAILLIT, J. — "Congenital Cirrhosis of the Liver Associated with Infectious Hepatitis of Pregnancy". *J. Pediatrics*. 40:60, 1952.
- 33.—MURPHY, E. y JOHNS, R. — "Infectious Hepatitis in Childhood with a Special Consideration of Progressive Hepatitis". *J. Pediatrics*. 42:707, 1953.
- 34.—DAVIDSON, I. — "Cerebral Jaundice". *The Year Book of Pathology and Clinical Pathology. Year Book Series*. 55:313, 1954.
- 35.—CRAIG, J. y LANDING, B. — "A Form of Hepatitis in the Neonatal Period Simulating Biliary Atresia". *Am. J. Pathology*. 28:519, 1952 y *Arch. Path.* 54:324, 1952.
- 36.—ASHWORTH, C. y REID, H. — "Intralobular regeneration of Liver Cells in Man". *Am. J. Path.* 23:269, 1947.

\*

\* \*