

ICTERÍCIAS CONSTITUCIONAIS NÃO HEMOLÍTICAS *

JORGE ESCOBAR PEREIRA LIMA **

As icterícias constitucionais não hemolíticas podem ser classificadas de acordo com o tipo de bilirrubina predominante no sangue circulante — livre ou conjugada (quadros n.ºs 1 e 2).

1-a Por alimentação ao seio materno

Até o momento, esses casos de icterícia neo-natal têm sido descritos entre irmãos, mas não entre parentes consanguíneos (1, 2, 3). Não há qualquer prova que dela resulte da ingestão de drogas ou de contato com substâncias tóxicas conhecidas. A substância responsável parece ser o pregnano-3-alfa-20-betadiol isolado do leite das mães das crianças portadoras desse tipo de icterícia e que foi demonstrado "in vitro" ser um inibidor, por competição, da glicuronil-transferase (3).

1-b Hiperbilirrubinemia neo-natal familiar (tipo Lucey-Driscoll)

Lathe e Walker (4, 5) observaram, experimentalmente, em porções de fígado de ratos, a inibição da glicoronização da bilirrubina pelo soro de mulheres grávidas e de seus recém-nascidos.

Lucey e cols. (6, 7) descreveram casos de grande hiperbilirrubinemia (12-65 mg%) no recém-nascido e sugeriram a sua dependência à presença de um fator inibitório, em excesso, no soro das mães e dos recém-nascidos (8). Fora do período da gravidez, o soro das mães não apresentou qualquer particularidade quanto ao poder inibitório da glicuronil-transferase em relação aos sôros normais (9). Cherry e cols. (9) atribuem o fenômeno à produção exagerada da progestina ou de uma progestina especial pela placenta.

Parece ser uma característica genética.

QUADRO N.º 1

ICTERÍCIAS CONSTITUCIONAIS NÃO HEMOLÍTICAS COM AUMENTO DA BILIRRUBINA LIVRE

TIPOS	DEFEITO
Por alimentação ao seio materno	Pregnano-diól/leite materno
Tipo Lucey-Driscoll	Esteróides progestacional/sôro
Deficiência da glicose-6-fosfato-desidrogênase	Hemólise + deficiência hepática
Tipo Crigler-Najjar	Diminuição da conjugação
Por "shunt"	Aumento do "shunt"
Doença de Gilbert	Deficiência da captação conjugação?

* Trabalho apresentado no Simpósio Internacional de Hepatologia, São Paulo, Julho de 1968.

** Professor Adjunto em exercício na Cátedra de Terapêutica Clínica — FMPA.

Professor de Gastroenterologia da Faculdade Católica de Medicina de Porto Alegre.

QUADRO N.º 2

**ICTERÍCIAS CONSTITUCIONAIS NÃO HEMOLÍTICAS COM
AUMENTO DA BILIRRUBINA CONJUGADA**

TIPOS	DEFEITO
Icterícia neo-natal transitória	Hemólise + bloqueio excretório
Doença de Dubin-Johnson	Bloqueio excretório pré-canalicular
Doença de Rotor	Bloqueio excretório pré-canalicular
Colestase intra-hepática benigna	Bloqueio excretório canalicular

1-c Por deficiência da glicose-6-fosfato-desidrogênase

A deficiência do eritrócito em glicose-6-fosfato-desidrogênase é uma causa freqüente de icterícia neo-natal na região mediterrânea (10). Embora na grande maioria das vezes, a hemólise surja em consequência da administração de drogas ou vegetais ou na vigência de numerosas doenças, ela pode desenvolver-se espontaneamente. A incidência de casos severos é maior em certas famílias o que sugere um fator adicional provavelmente hepático e geneticamente determinado (11).

1-d Tipo Crigler-Najjar

Descrita, pela primeira vez, por Crigler e Najjar, em 1952, (12), é uma doença rara, poucos casos tendo sido descritos na literatura (13, 14, 15, 16, 17).

Apresenta valores de bilirrubinemia livre em geral superiores a 12 mg%, com a média oscilando entre 25 e 45 mg%. Deve-se a uma deficiência da glicuroniltransferase, estando impedidas a glicuronização do mentol (17, 19), do ácido salicílico e dos metabólitos da hidrocortisona (17), N. acetil-para-aminofenol (20) etc.

A maioria desses pacientes morre ainda na infância em consequência da encefalopatia bilirrubínica. Ocasionalmente são descritos pacientes que sobrevivem até a idade adulta com alterações neurológicas discretas ou não (21, 22, 23).

A doença se transmite como uma característica recessiva. Na descrição original de Crigler e Najjar (12), as sete

crianças afetadas provinham de 3 famílias inter-relacionadas. Os pais não eram ictericos.

Os estudos sistemáticos em famílias de pessoas afetadas evidenciam uma deficiência na capacidade de conjugação do fígado.

Entretanto Sugar (22) relatou um paciente que, casando, teve 2 filhos, um dos quais também apresentou a doença. Não havia consanguinidade. Dada a raridade da moléstia, é difícil pensar na possibilidade de heterozigotos. Esse fato sugere que nem sempre a doença de Crigler-Najjar se transmite recessivamente.

1-e "Por shunt"

Normalmente, 80% da bilirrubina formada provém do "heme" da hemoglobina liberada pela destruição dos eritrócitos maduros, no sistema retículo-endotelial.

A administração de glicina com N¹⁵, C¹⁴ e do ácido-D-amino levulínico com C¹⁴, ambos precursores do heme, evidenciam a existência de 3 picos na formação do estercobilinogênio (24, 25, 26). O maior e mais tardio, entre 90 e 150 dias, corresponde à bilirrubina marcada proveniente do eritrócito, ao cabo de sua vida média de 120 dias. O mais precoce, 1.5 a 6 hs., após a administração do isótopo, provém de fontes não eritrocitárias, tais como o heme não hemoglobínico do fígado e rins (27, 28, 29). Ao cabo de 12-24hs e 3-5 dias desenvolve-se um novo pico de estercobilinogênio, esse proveniente do heme medular devido à eritropoese ineficaz.

Uma produção excessiva da bilirrubina

na por esse último mecanismo resulta na hiperlubisubiliremia por "shunt", situação rara, descrita pela primeira vez por Israels e cols. (30). A doença parece ser hereditária, embora se desconheça o modo de herança. Dos 4 pacientes descritos por Israels (30), todos pertencentes a um só grupo étnico, os Menonitas, de ascendência holandesa — 3 eram irmãos; Arias (31) descreveu 2 outros pacientes, irmãos de ascendência italiana.

O quadro clínico se caracteriza por apresentar hiperbilirrubinemia livre, não conjugada, aumento do urobilinogênio e estercobilinogênio. Há reticulocitose sem anemia; o "turnover" do ferro plasmático está aumentado. A vida média das hemácias (cromo radioativo) é normal.

1-f Hiperbilirrubinemia livre, idiópática (Doença de Gilbert).

Também chamada colemia familiar simples (32), icterícia intermitente juvenil (33), bilirrubinemia hereditária não hemolítica (34, 35), icterícia familiar não hemolítica (36), disfunção hepática constitucional (37), hipercolemia miógena (38), implica uma doença congênita ou hereditária, caracterizada por aumento da bilirrubina não conjugada, na ausência de evidência clínico-laboratorial de hemólise e de alterações funcionais do fígado (39, 40).

Descrita, pela primeira vez, por Gilbert e Lereboullet (32) as suas manifestações clínicas, se existentes, são vagas e inespecíficas. Na sua descrição original, relatam-se prurido, febre, calafrios, hemoglobinúria e tendência hemorrágica. Isso faz sugerir que foram incluídos na "colemia familiar simples" pacientes com obstrução extra-hepática, icterícia hemolítica e, talvez, cirrose biliar. Vale, no entanto, a designação eponímica de Doença de Gilbert pela descrição de icterícia leve e reconhecimento da sua incidência familiar (39).

Ambos os sexos são afetados (36), embora se reconheça nítida a maior incidência no sexo masculino (39, 40a, 41, 42).

A doença-icterícia-embora possa estar presente desde o nascimento (37), é mais freqüentemente diagnosticada na adolescência e em pessoas jovens (33, 37, 43).

Não há qualquer predisposição racial (36, 39), pretendendo alguns que ela incida particularmente entre os médicos e aqueles que exercem ocupações afins (36, 39). Isso, é evidente, não se deveria ao exercício profissional em si mas à melhor observação e maior facilidade de exame (36, 39).

Os sintomas apresentados são extremamente vagos — fadiga e astenia (36, 39), dispepsia (34), dores no hipocôndrio D (44). No entanto, acreditamos que se tratem de expressões neuróticas, exacerbadas e tornadas mais freqüentes após se saberem ictericos e acreditarem-se portadores de hepatopatia crônica.

O exame físico nada revela, a não ser icterícia.

Do ponto de vista laboratorial, temos um aumento inconstante e isolado da bilirrubinemia livre (45, 46, 47), as demais provas funcionais não mostrando qualquer alteração.

Autores descrevem a normalização da bilirrubinemia com a hospitalização (34, 35, 45, 46); ao contrário, a sua acentuação sob a influência de emoções (35), fadiga e álcool (39, 43), infecções intercorrentes (34, 43) e exercício físico (45). Nem todos, no entanto, participam desse ponto de vista (39).

A influência do ACTH e esteróides da suprarrenal é discreta (39, 45, 48).

O estudo da partição da bilirrubina demonstrou, no soro, unicamente a forma não conjugada; ao contrário, na bile, há di e monoglicuronídeos (39).

A biópsia de fígado não revela nenhuma alteração significativa (34, 39, 43, 45, 46, 49); em alguns casos, esteatose infiltrativa (44).

Numa percentagem variável de pacientes, uma pequena redução na sobrevivência das hemácias tem sido observada (4, 39, 40, 41) o que levou alguns autores (4, 40) a agruparem esses casos como de icterícia hemolítica compensada.

Parece-nos, entretanto, que esses casos não dependem da hemólise. Não há qualquer relação entre a redução da sobrevivência das hemácias e os níveis de bilirrubinemia (39, 41). Nas doenças hemolíticas, quando a função hepática é normal, a icterícia surge quando a sobrevivência for inferior a 12-15 dias. A administração endovenosa de bilirrubina su-

gere que o fígado normal é capaz de excretar toda a bilirrubina produzida em excesso nos estados hemolíticos leves e sem hiperbilirrubinemia (50). Essa redução no tempo de sobrevivência das hemácias é comum nos diferentes tipos de icterícia, sugerindo, mesmo que se deva à retenção da própria bilirrubina ou de algum outro componente biliar (51).

Parece ser uma doença hereditária (35, 36, 39, 40, 41, 42, 52, 52a). Herança dominante é comumente aceita embora de penetrância incompleta, explicando os casos sem envolvimento familiar e com expressão variável, justificando aqueles casos em que a anormalidade nos pais só é demonstrável através dos testes de sobrecarga de bilirrubina (53).

A natureza da anormalidade é desconhecida.

Na maioria dos casos, em que a bilirrubinemia não excede de 5 mg%, os testes usados para apreciar a conjugação, quer "in vivo", quer "in vitro" têm mostrado valores normais (54, 55, 55a). A administração de bilirrubina endovenosa e a análise da sua curva de desaparecimento demonstrou uma significativa redução na captação do pigmento pelo hepatócito; em alguns houve também uma redução na velocidade de transferência intracelular do pigmento livre para os locais de conjugação (56).

O mesmo se pode concluir quando a iodipamida (colografina) marcada com I^{131} é administrada por via endovenosa (57).

Ocasionalmente, casos como os até aqui descritos, apresentam bilirrubinemia acentuada, maior que 5 mg%. Em tal situação, Arias (55, 57) observou uma redução na capacidade de conjugação da bilirrubina por parte do parênquima hepático. Recentemente, Smith e cols. (42) não comprovaram a correlação entre os níveis de bilirrubina e o defeito de captação e conjugação.

2 — Com aumento da bilirrubina conjugada

2a — Icterícia neo-natal transitória

Em recém-nascidos com isomunização pelo fator Rh observam-se às vezes, um aumento da bilirrubina conjugada quando a bilirrubina livre e a presen-

ça. Há, pois, um bloqueio excretório que pode permanecer algumas semanas e se apresenta, às vezes, com uma característica familiar (53).

2-b — Doença de Dubin-Johnson

Descrita quase que simultaneamente, por Dubin e Johnson (59) e Sprinz e Nelson (60) é uma icterícia crônica, intermitente, com aumento da bilirrubina conjugada e colúria, cuja principal característica reside na presença de um pigmento negro, de natureza ainda não de todo identificada, no parênquima hepático. O pigmento não é nem ferro nem bile (61). Numerosos autores supõem tratar-se de lipofusina ou substância similar (62, 63, 64).

O estudo histoquímico e espectrográfico do pigmento do fígado bem como do baço de um paciente levou Caroli e cols. (65) a identificá-lo como sendo melanina (66). A conclusão idêntica chegaram Lehtinen e Fortelius (67). Melanúria já foi registrada (68, 69).

Recentemente, Arias e cols. (70) descreveram um grupo de ovelhas mutantes da raça Corriedale que apresentam fígado com pigmento negro, colecistograma negativo e transporte máximo de brossulfaleína bastante reduzido. Estudos histoquímicos do pigmento foram consistentes com a natureza melânica. A administração de adrenalina com trítio marcado resultou na incorporação dessa substância nos grânulos.

Embora a quantidade de pigmento parece ser constante (71, 72) alguns têm encontrado pequena variação do mesmo em biópsias seriadas (62, 73), tendo, mesmo, num caso totalmente desaparecido em consequência de uma hepatite viral aguda (74).

Não há qualquer correlação entre a quantidade de pigmento existente e o nível de bilirrubinemia (62, 63, 75, 76) o que sugere que o pigmento em si não é o responsável pelo bloqueio excretório da bilirrubina conjugada.

A doença incide em todas as raças (63), sendo rara em negros (71) e em mestiços (77). A ocorrência familiar é reconhecida (62, 63, 75, 78, 79, 80, 81), julgando tratar-se de uma situação hereditária, transmitindo-se como uma ca-

racterística autosômica, dominante, com expressão variável (63).

Clinicamente, esses pacientes se apresentam com icterícia intermitente, com uma bilirrubinemia variável de 2 a 19 mg%. Em 80% dos casos há registro de dor abdominal, fraqueza, náuseas, anorexia e diarreia (82). A gravidez pode intensificar ou precipitar a doença (19, 27).

O exame físico, excetuada a icterícia, nada revela. Excepcionalmente o baço é palpável (64, 83).

As provas funcionais hepáticas são normais. Colúria e aumento do urobilinogênio são frequentes (71). A retenção de bromossulfaleína, ao cabo de 45 minutos, oscila de 10 a 20% mas ao cabo de 2 horas elevam-se os seus níveis no sangue (63, 80, 81, 82, 84, 85, 87) que podem persistir mesmo 2 meses e meio após a administração do corante (64). A maior parte da bromossulfaleína assim retida está sob a forma conjugada (80) o que expressa o bloqueio excretório existente nessa doença. Essa conclusão é também confirmada por Wheeler (87) ao demonstrar que o armazenamento do corante é normal mas quase nula a capacidade máxima de transporte (Tm) 63, 81, 87).

A administração endovenosa de bilirrubina não conjugada mostra, diferentemente do que acontece em pessoas normais, um aumento de bilirrubina conjugada durante o período de estudo (56). Em alguns pacientes observa-se também uma redução na captação e no transporte intracelular da bilirrubina livre (56). Em parentes de pacientes com Dubin-Johnson, anictéricos todos, a administração endovenosa de bilirrubina não demonstrou o fenômeno da regurgitação do pigmento conjugado mas em alguns a captação e o transporte intracelular estavam reduzidos.

O colescistograma é, em geral, negativo ou então desmaiado (63, 81, 87).

A conjugação, apreciada pelo mentol ou drogas similares, é normal (62, 76, 81).

2-c — Doença de Rotor

Afecção rara, descrita pela primeira vez por Rotor, Manahan e Florentin (88),

caracteriza-se por ser uma icterícia crônica, intermitente, com colúria e aumento ocasional de urobilinogênio e evidenciar um fígado histologicamente normal. Casos esporádicos têm sido descritos (89, 99).

Ocorrência familiar tem sido registrada (81, 100).

Pereira Lima e cols. estudaram 72 membros da família de uma paciente, envolvendo 6 gerações. Três irmãos, entre 23 pessoas que tiveram determinação da bilirrubinemia, apresentavam icterícia. Os pais eram normais mas primos em primeiro grau. O "propositus" tinha 2 filhos sadios. Esses dados sugerem que a doença seja transmitida por um gen autosômico, recessivo, embora não possa ser excluído um gen dominante. Até o momento nenhuma evidência foi apresentada demonstrando a existência da doença em 2 gerações sucessivas. No relato recente de Dollinger (101) os 3 filhos do "propositus" não preenchem as exigências para serem considerados como portadores de doença de Rotor.

Clinicamente, apresentam-se assintomáticos com icterícia crônica, flutuante, às vezes desde o nascimento (102). Excepcionalmente o baço é palpável (97, 102).

O hepatograma é normal. A retenção da bromossulfaleína é acentuada (15-65%), não havendo o fenômenos do rebote (85).

A maior parte da bromossulfaleína retida tem sido considerada ora livre, ora conjugada (82). O armazenamento hepático da mesma é normal mas a capacidade máxima de transporte é, em geral, positiva.

Discreta hemólise (cromo radioativo) pode, às vezes, acompanhar o quadro (60, 101).

2-d — Colestase intra-hepática benigna recorrente

Descrita pela primeira vez por Summerskill e Walsh (104), é uma condição rara, caracterizada por episódios múltiplos de icterícia do tipo obstrutivo, acompanhada de prurido, colúria e perda de peso.

O início de cada episódio pode ser associado com manifestações gripais

(105), com gravidez (104) ou com dermatografismo (106).

Atinge ambos os sexos e ocorrência familiar tem sido descrita (105, 107).

A icterícia é do tipo obstrutivo, com aumento da bilirrubina conjugada, hiperfosfataseemia alcalina, redução do armazenamento e da capacidade máxima de transporte da bromossulfaleína (104, 105, 106, 108, 113). As vezes, a transaminase oxalacética está consideravelmente elevada (104).

A biopsia de fígado revela, então, colestase principalmente centrolobular e infiltração dos espaços porta com células redondas (104, 105, 106, 108, 109, 112, 116). Proliferação ductular (106), áreas de necrose celular (104, 106, 108), aumento discreto e inconstante do tecido fibroso (105, 106, 109) têm sido descritos.

Nos períodos de remissão, o fígado não mostra qualquer distúrbio funcional ou histológico (109, 111, 112) o que evidencia que a lesão não é progressiva. O paciente descrito por Summerskill e Walsh (104) apresentou 22 episódios de icterícia e foi submetido a 3 laparotomias; um dos pacientes de Williams e cols. (106), em 38 anos, apresentou 27 episódios de icterícia.

A causa da colestase intra-hepática recorrente é desconhecida. Para alguns (106, 108) tratar-se-ia de uma hepatite recorrente de origem ambiental. O início precoce em alguns dos casos descritos bem como a ocorrência familiar permite pressupor uma causa genética quando estão o gen seria recessivo e de pouca penetrância. Tygstrup (115) aventa a possibilidade de que esses pacientes possam produzir esteróides anormais.

O quadro n.º 3 resume as principais características clínicas daquelas formas que interessam à patologia do adulto.

Essas considerações tôdas levam a uma indagação — as doenças de Crigler-Najjar, Gilbert, Dubin-Johnson e Rotor serão entidades distintas ou então, expressões de matizes variados na alteração do metabolismo da bilirrubina e substâncias afins? A favor dessa última interpretação temos os seguintes argumentos:

a — nos casos de hiperbilirrubinemia não conjugada idiopática (doença de

Gilbert) em que o nível de bilirrubina é superior a 5 mg%, há, geralmente, deficiência da glicuronil-transférase (2, 3, 58). Isso aproximaria essa situação da doença de Crigler-Najjar.

b — Na doença de Dubin-Johnson, pode encontrar-se diminuição da captação e do transporte intra-celular da bilirrubina, característica da doença de Gilbert (56). Em parentes de pacientes com Dubin-Johnson, foi verificada também a redução na captação e transporte da bilirrubina mas não a sua regurgitação sob a forma conjugada (56).

c — Em uma família de 2 pacientes com Dubin-Johnson (62), Butt e cols. (63) verificaram na maioria dos seus membros uma hiperbilirrubinemia livre, embora com pigmento no parênquima. Situação idêntica é descrita por Sagild (116) e Herman (117).

d — Nessa mesma família estudada por Butt e cols. (62) foram encontrados pacientes sem pigmento no parênquima mas com hiperbilirrubinemia livre.

e — Numa família estudada por Salter (118), num mesmo indivíduo apresentando o pigmento intra-celular, a bilirrubinemia ora era conjugada, ora não conjugada.

f — A variabilidade quantitativa do pigmento nos pacientes portadores da doença de Dubin-Johnson (75), o encontro na mesma família de casos da doença de Rotor e de Dubin-Johnson (81) fazem supor que ambos os quadros seriam graus diferentes de um mesmo defeito (81). A fundamentar ainda esse ponto de vista, temos que o colestograma se, em geral, negativo na doença de Dubin-Johnson, pode sê-lo positivo (119); se na doença de Rotor, o colestograma é, em geral, positivo, pode, entretanto, ser negativo ou fracamente contrastado (101, 102). Esse aspecto salienta a variabilidade na dificuldade excretória do contraste.

g — E, por fim, se o rebote da bromossulfaleína constitui um dos aspectos salientes da doença de Dubin-Johnson, a ponto de Dollinger e cols. (85) considerarem-no como um "screen test", Rizzi e cols. (102) descrevem um caso de doença de Rotor em que a retenção do corante aos 45' foi de 17% e de 37% ao cabo de 180'.

QUADRO N.º 3

	Sintomas	Bilirrubina	Perfil funcional	BSP	Colestograma	Biópsia
Por "shunt"	Ausentes	Livre	Sobrevida eritrocitária normal > urobilinogênio > estercobilinogênio	Normal	Normal	Normal + Fe/parênquima
Crigler-Najjar	Neurológico	Livre	Normal	Normal	Normal	Normal
Doença de Gilbert	Ausentes ou inespecíficas	Livre	Normal - discreta < sobrevida eritrocitária	Normal	Normal	Normal
Doença de Dubin-Johnson	Variáveis (?)	Conjugada	Normal	10 - 20% c/rebote	Em geral negativo	Pigmento Negro
Doença de Rotor	Ausentes	Conjugada	Normal	15 - 65% s/rebote	Em geral positivo	Normal
Colestase intra-hepática benigna	Prurido + Emagrecimento	Conjugada	Obstrutivo	—	Negativo	Colestase

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — ARIAS, I. M., and Gartner, L. M. — Production of unconjugated hyperbilirubinemia in full-term newborn infants following administration of pregnane-3-(alfa)-20 beta diol — *Nature* — 203: 1292, 1964.
- 2 — ARIAS, I. M., Gartner, L. M. Seipter, S. and Tuerman, M. — Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid pregnane -3-(alfa)-20-(beta)-diol in maternal milk which inhibits glucoronide formation in vitro — *J. clin. Invest.* 43: 2037, 1964.
- 3 — GARTNER, L. M., and Arias, I. M. — Studies of prolonged jaundice in the breast-fed infant. *J. Pediatrics*, 68: 54, 1966.
- 4 — LATHE, G. H., and Walker, M. — Inhibition of bilirubin conjugation in rat liver slices by human pregnancy and neonatal serum and steroids — *Quart J. Exp. Physiol.* 43: 257, 1958.
- 5 — LATHE, G. H., and Walker, M. — The inhibitory effect of human pregnancy serum and neonatal serum and steroids on the conjugation of bilirubin by rat liver slice — *Biochem. J.* 68: 60, 1958.
- 6 — LUCEY, J. F., Arias, I. M., and McKay, R. J. Jr. — Transient familial neonatal hyperbilirubinemia — *XXX Am. J. Dis. Chil.* — 100: 787, 1960.
- 7 — LUCEY, J. F., and Driscoll, S. — Physiologic jaundice re-examined in Sass Kortsak, A., — Editor — *Kernicterus* — Toronto, University of Toronto Press, 1961 (pg. 29).
- 8 — ARIAS, I. M., Wolfson, S., Lucey, J. F., and McKay, R. J. Jr. — Transient familial neonatal hyperbilirubinemia — *J. Clin. Invest.* 44: 442, 1965.
- 9 — CHERRY, J. D., McKay, R. J. Jr., Lucey, J. F., and McKenny, L. B., Familial neonatal hyperbilirubinemia — *Am. J. Dis. Child* — 102: 727, 1961.
- 10 — CARSON, P. E., and Frischer, H. — Glucose-6-phosphat e dehydrogenase deficiency and related disorders of the pentose phosphate pathway — *Am. J. Med.* 41: 744, 1966.
- 11 — DOXIADIS, S. A., Karaklis, A., Valaes, T., and Stravarakis, D., — Risk of severe jaundice in glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency of the newborn — *Lancet* 2:1210, 1964.
- 12 — GRIGLER, J. F. Jr., and Najjar, V. A. — Congenital familial non-hemolytic jaundice with kernicterus — *Pediatrics*, 10: 169, 1952.
- 13 — CHILDS, B., and Najjar, V. A. — Familial non-hemolytic jaundice with kernicterus — 18: 369, 1956.
- 14 — ROSENTHAL, I. M., Zimmerman, H. S. and Hardy, N. — Congenital non hemolytic disease of the central nervous system — *Pediatrics*, 18:378, 1956.
- 15 — ROSELLO, S., Steading, J. A., and Aritozia, A., — Ictericia no hemolítica familiar con kernicterus — *Rev. Chil Pediat.* 32:120, 1961.
- 16 — BERNHEIM, M. — La maladie de Crigler-Najjar. Étude clinique et biologique. Une observation — *Pédiatrie*, 17:129, 1962.
- 17 — SALAZAR de Souza, C. — Doença de Crigler-Najjar — *Memórias Classes de Ciências* — Vol. 8 — separata, 1962.
- 18 — SZABÓ, L. and Ebrey, P. — Studies on the inheritance of Crigler-Najjar Syndrome by the menthol test — *Acta Pediat Acad Scienc Hung* 4:153, 1963.
- 19 — SCHMID, R., Axerlrod, J., Hamaker, L. and Rosenthal, J. M. — Congenital defects in bilirubin metabolism — *J. Clin. Invest.* 36:927, 1957.
- 20 — FRANÇOIS, R. — La maladie de Crigler-Najjar — étude critique de l'exploration biologique à propos d'une observation — *Rev. Int. d'Hépatol.*, 12:753, 1962.

- 21 — SERVIS, G. A. — Constitutional non hemolytic hyperbilirubinemia with findings Kernicterus — A. M. A. Arch Neurol Psychiat. 81: 55, 1959.
- 22 — SUGAR, P. — Familial non-hemolytic jaundice. Congenital with kernicterus A.M.A. Arch Intern. Med. 108:121, 1961.
- 23 — AZIZ, M.A. and Siddiqui, A.R. — Congenital familial nonhemolytic hyperbilirubinemia in on adult with central nervous system derangement Gastroenterology, 52:254, 1967.
- 24 — LONDON, I. M., West, R., Shemin D., and Rittenberg, D. — On origin of Bile pigment in normal man — J. Biol. chem. 184:351, 1950.
- 25 — GRAY, C. H., Neuberger, A. and Sneath, P.H.A. — Studies in congenital porphyria. 2 Incorporation of 15 N in stercobilin in normal and in porphyric Biochem, J. 47:87, 1950.
- 26 — YAMAMOTO, T., Skanderberg, A., Zipursky, A. and Israels, L. G. — The early appearing bilirubin: evidence for two components — J. Clin. Invest 44:31, 1965.
- 27 — ROBINSON, S. H., Tsong, M., Brown, B. W. and Schmid, R. — The scurses of bile pigment in the rat: studies of the "early labeled" fraction. J. Clin, Invest, 45:1569, 1966.
- 28 — SCHWARTZ, S., Ibrahim, G. and Watson, C. J. — The contribution of non-hemoglobin hemes in the early labelling of bile bilirubin. J. Lab. Clin Med. 64:1003, 1964.
- 29 — ROBINSON, S. H., Lester, R., Crigler, J. F. Fr. and Tsong, M. — Early labeled peak of bile pigment in man — New Eng. J. med. 277:1323, 1967.
- 30 — ISRAELS, L. G., Suderman, H. J. and Ritzmann, S. E., — Hyperbilirubinemia due to an alternate path of bilirubin production Am. J. Med. 27:693, 1959.
- 31 — ARIAS, I. M., — Chronic unconjugated hyperbilirubinemia (C.U. H.) with increased production of bile pigment not derived from the hemoglobin of mature, circulating erithrocytes — J. clin. Invest. 41:1341, 1962.
- 32 — GILBERT, A. — et Lereboullet, P.: La cholestémie simples familiale Semaine Med. 21:241, 1901.
- 33 — MEULENGRACHT, E. — Chronischer intermittierender Juveniler Subikterus — Klin Wehnschr. 18: 118, 1959.
- 34 — ALWALL, N. — On hereditary non-hemolytic bilirubine mia — Acta Med. Scandinav. 123:560, 1946.
- 35 — ROSENDAL, H. M., Comfort, M. W. and Snell, A. M. — Slight and latent jaundice — Significance of elevated concentration of bilirubin giving an indirect van den Bergh reaction — JAMA, 104:374, 1935.
- 36 — DAMESHEK, W. and Singer, K. — Familial non-hemolytic jaundice: Constitutional hepatic dysfunction with indirect van den Bergh reaction — Arch Int. Med. 67:259, 1941.
- 37 — COMFORT, M. W. — Constitutional hepatic dysfunction — M. Clin. North America, 29:982, 1945.
- 38 — JIMENEZ, Diaz — C, — Lecciones de Patologia Medica — Tomo, VI — 1948 — Ed. Científico Médica — Madri.
- 39 — FOULK; W. T., Butt, H.R., Owen, C. A., Whitcomb, Jr. F. F. and Mason, H. L. Constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's disease): its natural history and related syndromes — Medicine, 38:25, 1959.
- 40 — LEVINE, R. A. and Klatskin, G. — Unconjugated hyperbilirubinemia in the absence of overt hemolysis — Am. J. Med. 36:541, 1964.
- 40a — ALWALL, N. Laurell, C. B. and Nilsby, I. — Studies on heredity in cases of "non hemolytic bilirubinemia without direct van den Bergh reaction" (hereditary non hemolytic bilirubinemia) ACTA medica Scandinav 124:114, 1946.
- 41 — POWELL, L. W., Hemingway, E., Billing, B. and Sherlock, S. —

- Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's Syndrome) *New England J. of Med.*, 277: 1108, 1967.
- 42 — SMITH, P. M., Middleton, J. E. and Williams, R. — Studies on the familial incidence and clinical history of patients with chronic unconjugated hyperbilirubinemia. *Gut*, 8:449, 1967.
 - 43 — MEULENGRACHT, E. — A review of chronic intermittent juvenile jaundice. *Quart. J. Med.* 16:83, 1947.
 - 44 — HULT, H. "Cholémie Simple familiale" (Gilbert) and Posphepatic states without fibrosis of the liver — *Acta med. Scandinav.* 138 (Suppl. 244): 1, 1950.
 - 45 — Mc MAHON, F. G. — Effect of prednisolone, physical activity fat intake and choleretic agents on the serum bilirubin level in a case of constitutional hepato dysfunction (Gilbert's disease) — *Gastroenterology*, 32:325, 1957.
 - 46 — REICHMAN, S. and Davis, E. D. Jr. — The recognition and differential features of indirect reacting hyperbilirubinemia — *Ann. Int. Med.* 46:523, 1957.
 - 47 — ALWALL, N., Laurell, C. B. and Nilsky, I. — On bilirubin content in serum among subjectively health individuals — *Acta medica scandinav* — 124:92, 1946.
 - 48 — EANET, M. P. and Brick, I. B. — Constitutional hyperbilirubinemia: Its differential diagnosis and the effect of steroid therapy — *New England J. Med.* 253: 1062, 1955.
 - 49 — CURRY, J. J. Greenwalt, T. J. and Tat, R. J. — Familial non-hemolytic jaundice report of case with liver biopsy — *New Wngland J. Med.* 226:909, 1942.
 - 50 — POWELL, L. W. Billing, B. H. and Williams, H. S. — Assessment of red cell survival in idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) using radioactive diisopropylfluorophosphate and chromium. *Australasian. Ann. Med.* 16:221, 1967.
 - 51 — PITCHER, C. S., and Williams, R. — Reduced red cell survival in jaundice and its relation to abnormal glutathione metabolism — *Clin. Sci.* 24:239, 1963.
 - 52 — MANSON, J. S. — Hereditary icterus on familial acholuric jaundice *Brit. Med. J.* 1:131, 1959.
 - 52a — FOX, S. R. — Benign Familial Icterus: a report of three cases. *Ann. Int. Med.* 50:1, 1959.
 - 53 — SCHEUER, P. and Williams, R. — Genetic disorders of the liver "Progress in liver diseases" vol. II — ed. Popper, H. and Schaffner, F. — Grune — New York, 1965.
 - 54 — ARIAS, I. M., — Chronic unconjugated hyperbilirubinemia without overt signs of hemolysis in adolescents and adults — *J. Clin. Invest.*, 41:2233, 1962.
 - 55 — ARIAS, I. M., — The transport of bilirubin in the liver. *Progress in liver Diseases* — Vol. I — ed. Popper, H. and Schaffner, F. Grune Stratton New York.
 - 55a — SCHDID, R., and Hammaker, L. — Glucuronide formation in patients with constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's disease). *New England J. Me.* 260:1310, 1959.
 - 56 — WILLIAMS; R. — Bilirubin excretion in congenital hyperbilirubinemia — in *The Biliary System* — ed. by Taylor, W. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
 - 57 — GALAMBOS, J. T., and McLaren, J. R. — Demonstration of an apparently specific hepatic uptake defect in patients with "Gilbert's disease" — *Gastroenterology*, 42:754, 1962 (abstr.).
 - 58 — ARIAS, I. M. and London, I. M. — Bilirubin glucuronide formation in vitro; demonstration of a defect in Gilbert's disease. *Science*, 126: 563, 1957.
 - 59 — DUBIN, I. N. and Johnson, F. B. — Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells: a new clinic pathologic entity with a report of 12 cases — *Medicine* — 33:155, 1964.

- 60 — SPRINZ, H., and Nelson, R. S. — Persistent non-hemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrome-like pigment in liver cells: Report of four cases. *Ann. Int. Med.* 41:952, 1954.
- 61 — JOHN, G. G. and Knudson, K. P. Chronic idiopathic jaundice. Two cases occurring in siblings with histochemical studies. *Am. J. Med.* 21:138, 1956.
- 62 — SCHOENFIELD, L. J., Mc Gill, D. B., Hunton, D. B., Foulk, W. T. and Butt, H. R., — Studies of chronic idiopathic jaundice (Dubin-Johnson syndrome) — *Gastroenterology*, 44:101, 1963
- 63 — BUTT, H. A., Anderson, V. E., Foulk, W. T., Baggenstoos, A. H., Schonefield, L. J., and Dickson, E. R., — Studies of chronic idiopathic jaundice (Dubin-Johnson syndrome) — Evaluation of a large family with the trait — *Gastroenterology* — 51:619, 1966.
- 64 — BUTT, H. R., Foulk, W. T., Baggenstoos, A. H. and Dickson, E. R., — Hyperbilirubinemia of unknown cause: with a preliminary report on a large family with Dubin-Johnson syndrome — in Taylor, W. editor — *The Biliary System* — Blackwell Scientific Publications Oxford.
- 65 — WEGMANN, R., Rangier, M., Etévé, J., Charbonnier, A., et Caroli, J. — Mélanose hépato-splénique avec ictère à bilirubine directe: Maladie de Dubin-Johnson. Étude clinique et biologique de la maladie. Étude histochemique, clinique et spectrographique du pigment anormal. *Sem. Hop. Paris*, 36, 1761, 1960.
- 66 — CAROLI, J. — A Propos des ictères chroniques idiopathiques — *Rev. medicochir Mal. Foie*, 35:55, 1960.
- 67 — LEHTINEN, M., and Fortelius, P., — Three cases of chronic idiopathic jaundice: clinical and histological observations — *Acta med. Scandinav* 171:561, 1962.
- 68 — BYNUM, W. H., — Mavero-hepatic icterus (black liver jaundice). *Gastroenterology*, 33:97, 1957.
- 69 — CATTAN, R., Acar, J. et Rangier, M., — Maladie de Dubin-Johnson avec mélanurie — *Sem. Hop.* 55:3019, 1960.
- 70 — ARIAS, I. M., Berstein, L. Toffler, R., Cornelius, C., Novikoff, A. B., and Essner, E. Biliary and urinary excretion of metabolites of 7 H/3 — Epinephrine in mutant Corriedale sheep with hepatic pigmentation — *J. Clin. Invest.* 43:1249, 1964.
- 71 — DUBIN, I. N., — Chronic idiopathic jaundice: a review of fifty cases. *Am. J. Med.* 24:268, 1958.
- 72 — ASKIRELLI, E., Brandstetter, S. et Gellei, B., — Ictère chronique idiopathique *Revue de Maladies du Foi* — 35:124, 1960.
- 73 — TAFT, L. I., and Earle, E., — Black liver jaundice diagnosed by needle biopsy — *Med. J. Aust.* 1:486, 1959.
- 74 — HUNTER, F. M., Sparks, R. D., Flinner, R. L. — Hepatitis with resulting mobilization of hepatic pigment in a patient with Dubin-Johnson syndrome. *Gastroenterology*, 47:631, 1964.
- 75 — WOLF, R. L., Pizette, M., Richman, A. Dreiling, D. A., Jacobs, W., of two afflicted families — *Am. J. Med.* 28:32, 1960.
- 76 — BURKA, E. R. — Studies in a case of chronic idiopathic jaundice. *Ann. Int. Med.* 52:453, 1960.
- 77 — CALDERON, A., Goldraber, M. B., — Chronic idiopathic jaundice: a case report *Gastroenterology*, 40:244, 1961.
- 78 — JOHN, G. G., and Knudtson, K. P. — Chronic idiopathic jaundice. Two cases decurring in siblings with histochemical studies. *Am. J. Med.* 21:138, 1956.
- 79 — BEBER, S. and Reads, A. E., — Familial Dubin-Johnson syndrome — *Gastroenterology*, 35:387, 1958.
- 80 — MANDEMA, E. — De Fraiture, W. H., Nieweg, H. O., and Grends, A., Familial chronic idiopathic jaundice (Dubin-Sprinz disease) with a note on Bromosulphalein metabolism in this disease — *Am. J. Med.* — 28:42, 1960.

- 81 — ARIAS, I. M., — Studies of chronic familial non hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum with and without an unidentified pigment in the liver cells. *Am. J. Med.* 31:510, 1961.
- 82 — ARIAS, I. M., Chronic familial non-hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum — *Gastroenterology*, 43:588, 1962 (Editorial).
- 83 — NELSON, R. S., — Persistent non-hemolytic hyperbilirubinemia with unidentified pigment in liver cells. — *Gastroenterology*, 30:301, 1956.
- 84 — CHARBONNIER, A., et Brisbois, P. — Note sur l'épuration de la bromosulfonephthalein dans cet ictère de Dubin-Johnson — *Rev. Mal. Foie*, 35:75, 1960.
- 85 — DOLLINGER, M. R. and Brandbong, L. L. — Late elevation in serum bromosulfalein in Dubin-Johnson Syndrome — *Am. J. Dig. Dis.* 12:413, 1967.
- 86 — BARTHOLOMEW, L. G., Dearing, W. H. and Baggenstoss, A. H. — Jaundice associated with lipochrome pigmentation of the liver (Dubin-Johnson syndrome) — *Gastroenterology*, — 33:302, 1957.
- 87 — WHEELS, H. O., Meltzer, J. I., and Bradley, S. E., — Biliary transport and hepatic storage of sulfobromophthalein sodium in the unanesthetized dog, in normal man and in patients with hepatic disease — *J. Clin. Invest.* 39:1131, 1960.
- 88 — ROTOR, A. B., Manahan, L., Florentin, A., — Familial non-hemolytic jaundice with direct van den Bergh reaction — *Acta Med. philiphina*, 5:32, 1948.
- 89 — SCHIFF, L., Billing, B., and Oikawa, Y., — Familial non-hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum — *New England J. of Med.* 260:1315, 1959.
- 90 — CHARBONNIER, A., Bouneville, B., and Brisbois, P., — Ictère miste idiopathique à poussées successives. Syndrome de Rotor, Manahan et Florentin — *Rev. med. chir maladies du Foie*, 35:103, 1960.
- 91 — DAGNINI, G. and Moreschi, E., — Ittero familiare epatogeno a bilirubina diretta *Recenti progr. Med.* 23:47, 1947.
- 92 — PORUSH, J. G., Delman, A. J., and Ferrer, M. M., — Chronic idiopathic jaundice with normal liver histology. *Arch Intern. Med.* 109:302, 1962.
- 93 — PECK, O. C., Rey, D. F., and Snell, A. M., — Familial jaundice with free and conjugated bilirubin in the serum and without liver pigmentation — *Gastroenterology*, 39:625, 1960.
- 94 — GRECO, P., Chiandussi, L., and Corradi, C., — Ittero cronico idiopatico com morfologia epatica normale: síndrome di Rotor — *Minerva Gastroent.* 8:88, 1962.
- 95 — VASSILOUNIS, K. D., et Stamadiades, E. K., — Ictère chronique familiale non hémolytique avec hyperbilirubinémie miste et foie normal. *Presse méd.* 70:1569, 1962.
- 96 — SADEK, H. M., — Icterícia crônica familiar não hemolítica com hiperbilirubinemia de reação direta (síndrome de Rotor): apresentação de 1 caso. *Rev. Bras. Gastr.* 15:131, 1963.
- 97 — DAVIS, W. D. Jr., and Young, P. C. — An unusual type of hyperbilirubinemia with bromosulfalein retention and microscopically normal liver (abstr.) *Gastroenterology*, 37:206, 1959.
- 97a — CINOTTI, G. A., Fabiani, F., and Pericoli, F., — Ittero anemolítico familiare a bilirubinemia diretta e splenomegalia. *Il Policlinico*, 64:1573, 1957.
- 98 — HAVERBACK, B. J., and Wirtschafter, S. K., — Familial non-hemolytic jaundice with normal liver histology and conjugated bilirubin — *New England J. of Med.* 262:113, 1960.
- 99 — VEST, M. F., Kaufmann, H. J. and Fritz, E., — Chronic non-hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum and

- normal liver histology. A case study. *Arch. Dis. Childhood*, 35: 600, 1960.
- 100 — PEREIRA LIMA, J., Utz, E., and Roisemberg, I., — Hereditary non-hemolytic conjugated hyperbilirubinemia without abnormal liver cell pigmentation — *The Am. J. Med.*, 40:628, 1966.
 - 101 — DOLLINGER, M. R., Brandborg, L. L., Sartor, V. E., and Bernstein J. M., — Chronic familial hyperbilirubinemia — *Gastroenterology*, 52:875, 1967.
 - 102 — RIZZI, D., Daniele, F., Grimaldi, N., Minerva, V., — Ictero Cronico anemolitico a bilirubina diretta. Un caso di sindrome di Rotor con ittero persistente fin dalla nascita. — *Il fegato* — 12:263, 1966.
 - 103 — SUMMERSKILL, W. H. J., and Walshe, J. M., — Benign recurrent intrahepatic "obstructive" jaundice. *Lancet*, 1:1171, 1960.
 - 104 — TYGSTRUP, N., — Intermittent possibly familial intrahepatic cholestatic jaundice. *Lancet*, 1: 1171, 1960.
 - 105 — WILLIAMS, R., Cartter, M. A., Sherlock, S., Scheur, P. J. and Hill, K. R., — Idiopathic recurrent cholestasis: a study of the functional and pathological lesions in four cases — *Quart J. Med.* 33:387, 1964.
 - 106 — DA SILVA, L. C. and de Brito, T., — Benign recurrent intrahepatic cholestasis in two brothers. *Ann. Int. Med.* 65:331, 1966.
 - 107 — DE GROOTE, J., Goubeau, P., and Vandenbroucke, J., — Ictère cholestatiques récidivant. *Acta Gastroent. Belg.* 23:747, 1960.
 - 108 — SCHAPIRO, R. H., and Isselbacher, K. J., — Benign recurrent intrahepatic cholestasi — *New England J. Med.* 268:708, 1963.
 - 109 — SCHUBERT, W. K., Garancis, J. and Perrin, E., Idiopathic benign recurrent cholestasis: Biochemical and histological changes induced by cholestyramine therapy (abstr.) *Clin. Res.* 13:409, 1965.
 - 110 — SPIEGEL, E. L., Schubert, W., Perrin, E., and Schiff, L., — Benign recurrent intrahepatic cholestasis with response to cholestyramine — *Am. J. Med.* 39:682, 1965.
 - 111 — SUMMERSKILL, W. H. J., — The syndrome of benign recurrent cholestasis — *Am. J. Med.* 38:298, 1965.
 - 112 — DICKSON, E. R., Fletcher, J. and Summerskill, W. H. J., — Ultrastructural changes of the liver in benign recurrent cholestasis — *Proc. Mayo Clin.* 40:288, 1965.
 - 113 — STATHERS, G., Reed, C. S. H., and Hirst, E., — Idiopathic recurrent cholestasis — *Gastroenterology*, 52:536, 1967.
 - 114 — TYGSTRUP, N., — em Taylor, W., editor — *The Biliary System* — Blackwell Scientific Publications Oxford (pg. 598).
 - 115 — SAGILD, U., Dalgaard, D. Z., and Tygstrup, N., — Constitutional hyperbilirubinemia with unconjugated bilirubin in the serum and lipochrome — like pigment granules in the liver — *Ann. Int. Med.* 56:308, 1962.
 - 116 — HERMAN, J. D., Cooper, E. B., Takenchi, A., and Sprinz, H., — Constitutional hyperbilirubinemia with unconjugated bilirubin in the serum and pigment deposition in the liver — *Am. J. Dig. Dis.* 9:160, 1964.
 - 117 — SALTER, J., — Another variant of constitutional familial hepatic dysfunction with permanent jaundice and with alternating bilirubin relations. *Acta hepatosplen*, 13:38, 1966.
 - 118 — ROSSI, C. A., Galletti, A. M., — Icterías idiopáticas crônicas con hiperbilirrubinemias no conjugada y conjugada: síndrome de Dubin-Johnson y síndrome de Rotor. 50:037, 1966.