

HEPATITE DE CÉLULAS GIGANTES NA CRIANÇA: ESTUDO CLÍNICO-PATOLÓGICO DE DEZESSEIS CASOS, COM ESPECIAL REFERÊNCIA À SUA POSSÍVEL EVOLUÇÃO PARA A CIRROSE

Maria Adelaide Gonçalves BORGES⁽¹⁾ e Thales de BRITO⁽²⁾

RESUMO

Foram estudados dezesseis casos de hepatite de células gigantes sob o ponto de vista clínico e patológico. Clinicamente, o mais importante diagnóstico diferencial é com as atresias das vias biliares e nossa experiência demonstra que a intubação duodenal fornece os dados mais fundamentais para a separação entre estas duas entidades. O tratamento não afeta a evolução da hepatite para a cura, cronificação ou morte.

O estudo anátomo-patológico comprovou, nos casos típicos, achados morfológicos anteriormente descritos na literatura. Entretanto, parece-nos que o pigmento visto nas células hepáticas é mais biliar que hemossiderótico. O espessamento difuso da rede reticular foi visto por nós apenas no caso que evoluiu para cirrose.

Pudemos acompanhar, através de punções-biopsias sucessivas um caso de recrudescência de hepatite de células gigantes que evoluiu para cirrose "colangiolítica (RÖSSLE)". Desta maneira, esta forma de hepatite deve ser considerada como um dos agentes etiológicos das cirroses da infância.

INTRODUÇÃO

Nos últimos 9 anos ficou estabelecido que uma das causas de icterícia obstrutiva na infância é a entidade clínico-patológica caracterizada pela transformação gigantoceular do parênquima hepático, que parece ser específica da hepatite neonatal^{5, 6, 7, 22, 23}.

O presente trabalho tem como finalidade apresentar nossa experiência desta entidade, baseada em 16 casos estudados clínica e anátomo-patologicamente através de punções biopsias do fígado. Merece especial referência um destes casos, cuja evolução para a cirrose, num curto espaço de tempo, foi se-

guida por nós através de punções hepáticas sucessivas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudadas 16 crianças cujas idades variaram entre 1 dia e 5 meses, no momento da admissão à Clínica Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Serviço do Prof. P. Alcântara). Constituíram dados constantes da anamnese a icterícia, fezes acólicas ou pouco coradas e urina hiperconcentrada, manchando a roupa.

(1) Pediatra (Clín. Pediátrica do Hosp. das Clínicas da Fac. de Medicina da Univ. São Paulo — Prof. P. Alcântara).

(2) Patologista (Inst. de Medicina Tropical de São Paulo e Dep. de Microbiologia e Imunologia da Fac. de Medicina da Univ. São Paulo — Prof. C. S. Lacaz).

Foram feitas uma ou mais punções biopsias do fígado em todos os casos. O material foi fixado em líquido de Helly ou em formalina e incluído em parafina, de acordo com a técnica usual. Os blocos foram cortados numa espessura de 5 a 6 micra e corados de rotina pela hematoxilina-eosina e PAS ("periodic acid-Schiff reaction"). Em quase todos os casos foi feita a impregnação pela prata através da técnica de Laidlaw (contracorada com o van Gieson), e a pesquisa do pigmento férrico pela técnica de Perls.

RESULTADOS

Os dados clínicos e laboratoriais mais importantes verificados em nossos 16 casos estão resumidos no Quadro.

Vemos que a maioria dos casos teve alta com cura ou melhora clínica. O critério de cura baseou-se no desaparecimento da icterícia, da hêpato e esplenomegalia e na normalização da bilirrubinemia. Os casos melhorados tiveram alta com bilirrubinemia ainda em níveis superiores aos normais, se bem que bastante diminuídos em relação à

QUADRO

Presença de icterícia	100,0%
Início da icterícia:	
Primeiro mês	45,0%
Entre 2 e 3 meses	50,0%
Quarto mês	5,0%
Hepatomegalia	100,0%
Esplenomegalia	62,0%
Bilirrubinemia aumentada	93,0%
Pigmentos biliares na urina	92,0%
Ausência de urobilinogênio urinário	69,0%
Estercobilina nas fezes	60,0%
Positividade dos testes de floculação:	
Hanger	30,0%
Turvação do timol	53,0%
Floculação do timol	25,0%
Fosfatase alcalina aumentada	36,0%
Bile no duodeno, pela intubação	81,0%
Aumento da transaminase G.O.T.	100,0%
Evolução:	
Melhora clínica	50,0%
Cura clínica	31,0%
Evolução para cirrose	6,0%
Óbito	12,5%

admissão e com decréscimo do tamanho e consistência do fígado e do baço.

Em relação à presença de icterícia nos familiares, em um dos 16 casos a mãe apresentou icterícia do 4.º ao 7.º mês de gestação. Tivemos 4 casos de gêmeos dentre os 16, sendo que 2 ficaram icterícios na mesma época (casos 6 e 9); nos outros 2, a icterícia se instalou em apenas um dos gêmeos (casos 2 e 10).

Os 16 casos foram tratados com leite desengordurado, antibióticos e vitaminas. Corticosteróide (Prednisona) foi usado em 6 casos. Dêstes, 4 evoluíram bem (casos 3, 14, 15 e 18); dois casos, contudo, não se

beneficiaram do corticosteróide nem de intubações duodenais repetidas, evoluindo um para o óbito e o outro para a cirrose (casos 9 e 12, respectivamente). Nos 9 casos restantes houve também um óbito.

O exame histopatológico demonstrou, em 8 casos típicos, uma quase total transformação do parênquima hepático, que se mostra substituído por células hepáticas gigantes multinucleadas (Fig. 1 A). Como o nome diz, são células grandes, com dois, quatro ou mais núcleos de nucléolos por vezes bem evidentes, citoplasma abundante e rarefeito periféricamente, dando à célula aspecto claro. Na proximidade dos núcleos, entretanto, observa-se condensação citoplasmática (Fig. 2). Verifica-se também no citoplasma, grumos grosseiros de pigmento amarelo acastanhado, que, por vezes, dá leve reação positiva com a técnica de Perls. Entretanto, na maior parte das células e dos casos, a reação foi francamente negativa, mostran-

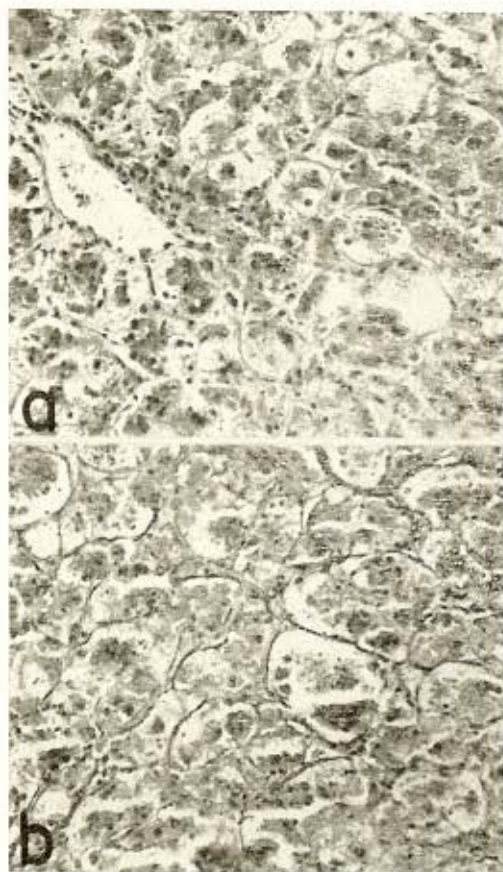


Fig. 1 — A — Caso típico de hepatite de células gigantes. Observa-se a transformação difusa gigante-celular do parênquima hepático (HE, 80×). — B — Aspecto da rede reticular deste caso: não se observam áreas de espessamento grosseiro da mesma (Laidlaw, 80×).

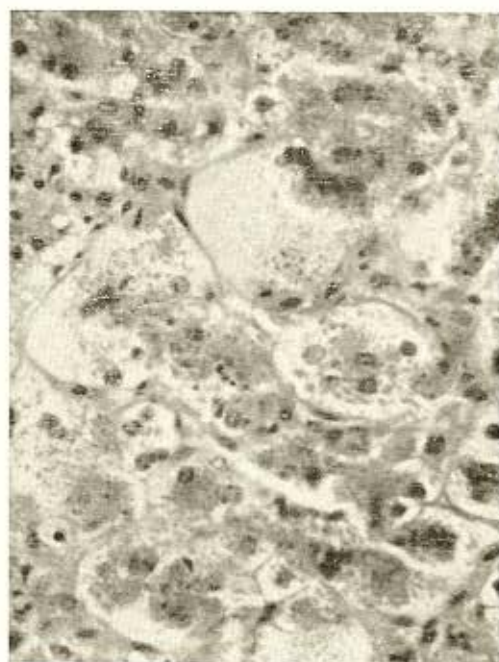


Fig. 2 — Aspecto das células gigantes hepáticas: rarefação do citoplasma e retenção biliar. Notar a condensação basofílica junto aos núcleos (HE, 250×).

do que se trata provavelmente de pigmento biliar.

Ao lado de células gigantes com a morfologia descrita, observaram-se agrupamentos nodulares de células hepáticas cercando abertura central que corresponde ao colangiolo, de citoplasma também rarefeito, núcleos de nucléolos proeminentes, mas de limites celulares indecisos.

Raras células hepáticas apresentaram-se degeneradas ou totalmente necróticas. O estudo do glicogênio através do PAS demonstrou que, nas células gigantes, encontra-se glicogênio no citoplasma, por vezes em grande quantidade; êste achado possivelmente contribuía para explicar a rarefação citoplasmática difusa vista pela hematoxilina-eosina. Entretanto, células há em que o glicogênio se mostra quase que totalmente ausente.

Além da retenção biliar intracitoplasmática, foi freqüente o encontro de trombos biliares colangiolares no centro dos lóbulos. As células de Kupffer apresentaram-se hiperplasiadas, de citoplasma bem visível e núcleo vesiculoso. Por vezes elas continham pigmento amarelo-acastanhado, que dá reação positiva para ferro. Nos sinusóides observaram-se, algumas vezes, focos hemato-poéticos.

Os espaços portais freqüentemente revelaram infiltrado inflamatório histiocítico-linfocitário, raramente de mistura com poucos eosinófilos. Os ductos biliares maiores apresentaram-se de estrutura conservada. Às vezes verificaram-se ductos de junção proeminentes na periferia do espaço portal. Um caso revelou agrupamentos de histiócitos nos espaços portais, contendo no citoplasma pigmento amarelo-acastanhado, PAS positivo.

O estudo da rede reticular mostrou, nos casos típicos, condensação focal da mesma na periferia do espaço porta e no centro do lóbulo, principalmente em tórno das células gigantes hepáticas (Fig. 1 B).

A tendência anatômica para a cura, vista em 4 dos nossos casos, foi caracterizada pela progressiva volta do parênquima hepático ao normal, com desaparecimento das células gigantes. Estas permanecem mais tempo na

porção centro-lobular. A hiperplasia das células de Kupffer também permaneceu por certo tempo. O infiltrado portal, muito embora inicialmente de pequena intensidade, conservou-se durante a evolução para a cura. Em 3 outros casos verificou-se apenas hiperplasia retículo-endotelial, infiltrado portal e retenção biliar intracitoplasmática, como vestígios da hepatite demonstrada clinicamente.

Merece referência à parte um caso (10) que foi seguido por nós desde o primeiro dia de vida até o 8.º mês, e mostrou, apesar das medidas terapêuticas adotadas, evolução progressiva para cirrose difusa. Trata-se de paciente do sexo masculino, de raça preta, nascido de parto pélvico no Hospital das Clínicas, de prenhez gemelar de termo, pesando 1.525 g. Surgiu icterícia no 4.º dia de vida e que regrediu espontaneamente no 16.º dia. No 20.º dia reapareceu a icterícia, acompanhada de fígado palpável a um dedo do rebordo costal, baço não palpável, fezes esbranquiçadas e urina manchando a roupa. Manteve-se inalterado até o 41.º dia, quando foi feita a *primeira biopsia hepática*. A criança teve alta com 70 dias, sendo que a icterícia era discreta por essa ocasião. Cinco dias após a alta intensificou-se novamente a icterícia e as fezes ficaram descoradas, sendo reinternado 4 dias depois por apresentar diarréia e vômitos. Pesava então 2.450 g e o fígado era palpável a 1,5 dedos abaixo do rebordo costal, mole. Baço não palpado. Apesar do tratamento com corticosteróides, a evolução foi má, com acentuação da icterícia (BDI = 13 mg, BT = 25 mg%). Foi feita uma *segunda biopsia hepática* quando a criança tinha 3 meses e 14 dias de idade. Foi retomado o tratamento com corticosteróides, desta vez com melhora da icterícia do paciente. Entretanto o fígado era palpável a 3 dedos abaixo do rebordo costal, de consistência dura quando o paciente teve alta. O baço nunca foi palpável. *Dois outras punções biopsias do fígado foram realizadas*, uma quando o paciente tinha 7,5 e outra 8,5 meses de idade.

O exame histopatológico da primeira biopsia revelou hepatite de células gigantes em regressão: o processo mostrava-se mais

ativo no centro dos lóbulos, onde as células gigantes com os caracteres anteriormente descritos eram mais facilmente vistas. A retenção biliar intracelular e colangiolar não era acentuada. Observaram-se focos hematopoiéticos esparsos pelo lóbulo e hiperplasia de células de Kupffer. Os espaços portais estavam levemente alargados, com infiltrado inflamatório crônico (Fig. 3 A). A rede reticular apresentava-se de maneira geral íntegra. Entretanto, percebiam-se focos de proliferação e adensamento reticular no centro

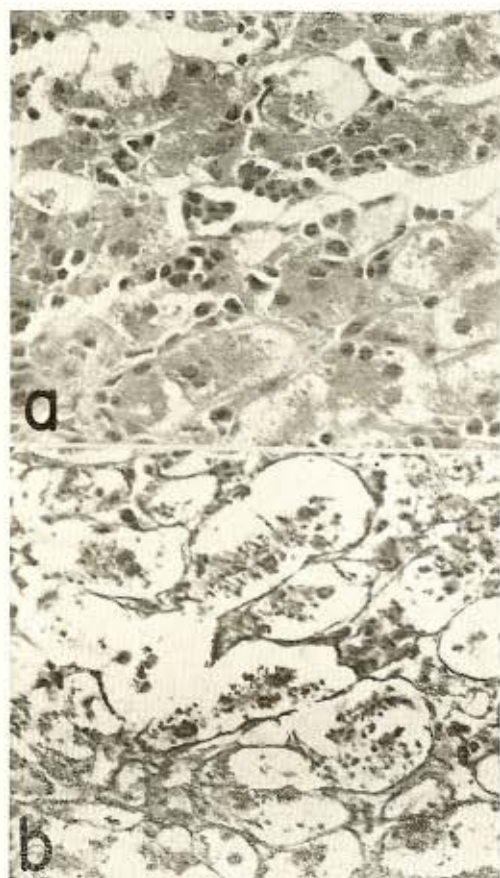


Fig. 3 — A — Caso de evolução para cirrose: nesta primeira biópsia observam-se ainda células gigantes e focos hematopoiéticos (HE, 250 \times). B — Mesmo caso mostrando, através da impregnação pela prata, que a rede reticular, exceto por leve condensação, mostra-se preservada de maneira geral (Laidlaw-Van Gieson, 240 \times).

dos lóbulos, principalmente ao redor de células gigantes (Fig. 3 B). A segunda biópsia, realizada 2 meses depois, demonstrou quadro completamente diferente: as células gigantes eram facilmente demonstráveis em grande número e a retenção biliar era acentuada, sendo vista tanto dentro das células gigantes como no interior dos colangiólios. Os espaços portais estavam alargados e com infiltrado inflamatório crônico à custa de células histiocitárias, linfócitos e eosinófilos. Verificou-se, pela impregnação pela prata, proliferação acentuada de fibras reticulares ao redor de células gigantes e condensação das mesmas em torno dos espaços portais (Fig. 4). A terceira biópsia, realizada quando a criança tinha 7 meses e meio de idade, já demonstrou quadro cirrótico bem definido: os espaços portais apresentavam-se alargados, com infiltrado inflamatório suba-

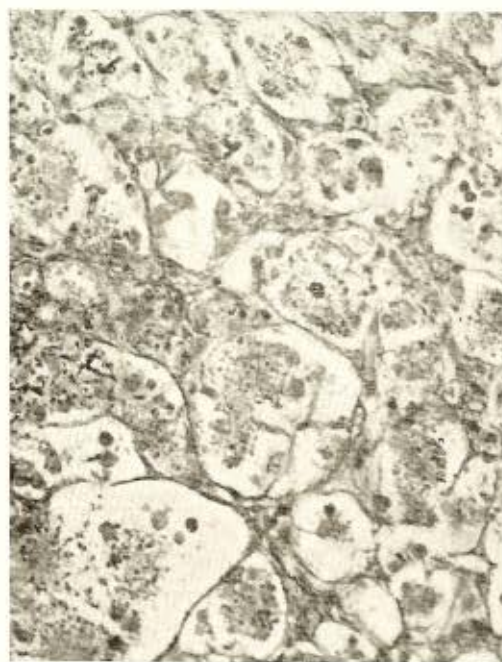


Fig. 4 — Mesmo caso anterior: biópsia 63 dias após a primeira, mostrando a proliferação de fibrilas reticulares que envolve células gigantes e células hepáticas individuais (Laidlaw-Van Gieson, 240 \times).

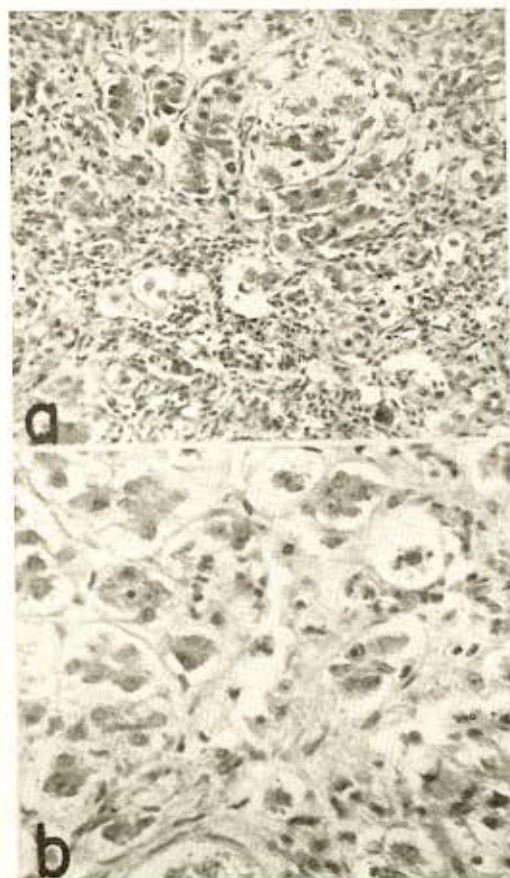


Fig. 5 — A — Mesmo caso 7 meses e meio após a primeira biopsia: notar as faixas finas de fibrose, por vizes acompanhadas de processo inflamatório crônico, cercando grupos de células ou mesmo células hepáticas individuais. Percebem-se também células gigantes (HE, 250×). B — Detalhe de outro campo do mesmo caso mostrando células gigantes e finas faixas de fibrose isolando grupos ou células hepáticas individuais (HE, 250×).

gudo e crônico. A partir dos mesmos percebiam-se finas faixas de tecido levemente fibrilar, fracamente corado pela eosina, que penetravam no interior do lóbulo, isolando grupos de células ou células hepáticas individuais, deformando deste modo a estrutura lobular (Fig. 5, A e B). Nestas faixas observavam-se, além de núcleos vesiculosos alongados de fibroblastos, células inflamatórias crônicas. A imprpenação pela prata

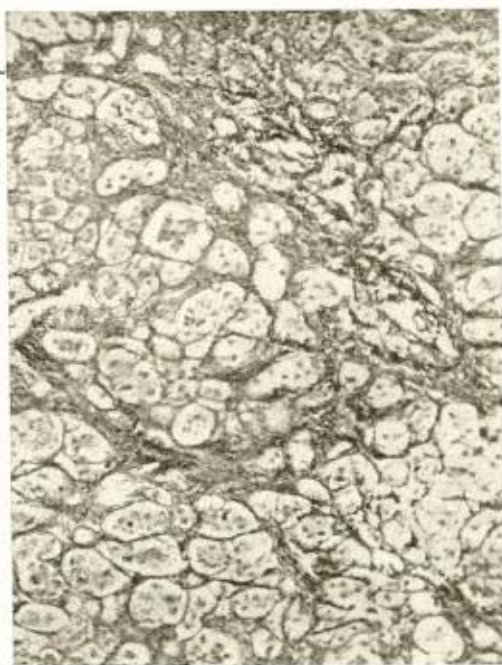


Fig. 6 (Biopsia SA 313) — Aspecto da rede reticular na criança portadora de cirrose difusa. Predominância de fibras reticulares nas faixas de fibrose. Biopsia quando a criança tinha 8,5 meses de idade (Laidlaw-Van Gieson, 80×).

demonstrou nestas faixas predominância nítida de fibras reticulares sobre as colágenas (Fig. 6). Os grupos de hepatócitos e as células hepáticas individuais, muitas vizes multinucleadas, com acentuada retenção biliar intracitoplasmática, apresentavam-se circunscritas pelas faixas acima mencionadas. Ainda não se verificava o crescimento expansivo dos grupos celulares. A última biopsia, realizada quando a criança tinha 8½ meses de idade, revelou essencialmente os mesmos achados anteriormente descritos. Entretanto, as fibras colágenas já eram mais facilmente visíveis nas faixas penetrantes no interior do lóbulo e já se percebia crescimento expansivo por parte dos grupos de células hepáticas remanescentes. Nos espaços portais verificaram-se ductos biliares proliferados. Em tôdas as biopsias a hiperplasia das células de Kupffer foi bem visível.

Portanto, este caso demonstra o estabelecimento de cirrose difusa após recrudescência da hepatite de células gigantes, o quadro se estabelecendo cerca de 7½ meses após a primeira biopsia, que demonstrava a doença aparentemente em declínio.

COMENTARIOS

Analisando os dados percentuais do Quadro, notamos ao lado do quadro clínico constante de icterícia, hêpato e esplenomegalia, que se superpõe ao do das atresias de vias biliares, a grande variabilidade dos resultados dos exames subsidiários. Dêstes, os que mais nos auxiliam no diagnóstico diferencial são os que se obtêm pela colheita de bile por intubação duodenal. Este método, geralmente considerado de difícil execução em crianças, tem sido utilizado por nós com facilidade graças à técnica pouco modificada de SARROUY, CLAUSSE & TRICOIRE^{2,4, 16, 17, 24}.

A presença de biles A, B e C afasta com certeza o diagnóstico de atresia de vias biliares. A ausência de bile só tem valor quando se verifica em intubações duodenais repetidas, pois a colestase intra-hepática em certos casos de hepatite pode ser tão intensa que não haja fluxo de bile para o duodeno.

Como colagogo usamos óleo de oliva (10 ml) ou sulfato de magnésio (20 ml a 10%) pela sonda. Como coleréticos temos empregado sais biliares e secretina por via endovenosa. Em nossa experiência parece que a secretina e o óleo de oliva são os excitantes que dão melhores resultados.

A transaminase GOT parece alcançar valores elevados apenas na fase aguda da doença: este fato é ilustrado pelo caso 10, em que a transaminase inicialmente alta (1.440 unidades Fraenkel/ml), foi decrescendo progressivamente à medida que o quadro evoluía para a cirrose, alcançando 166 unidades no momento em que ainda perduravam sinais evidentes de icterícia obstrutiva.

A maioria dos casos teve alta com cura ou melhora clínica. O critério de cura baseou-se no desaparecimento da icterícia, da

hepatosplenomegalia e na normalização de bilirrubinemia. Os casos melhorados tiveram alta com bilirrubinemia ainda em níveis superiores aos normais, se bem que bastante diminuídos em relação à admissão e com decréscimo do tamanho e consistência do fígado e do baço.

O tratamento parece não afetar a evolução da hepatite de células gigantes. Aparentemente ela evolui espontaneamente para a cura, cronificação ou óbito, constituindo o interesse maior de seu estudo o diagnóstico diferencial com as malformações das vias biliares.

As lesões anatômicas por nós observadas não diferiam essencialmente daquelas descritas nos trabalhos de STOKES²³, CRAIG & LANDIN⁵ e DIBLE^{6,7}. Devemos assinalar, entretanto, que a proliferação e condensação da rede reticular foi vista por nós apenas no centro dos lóbulos, ao redor das células gigantes e na região perilobular. DIBLE⁶ acha que a proliferação reticular é mais acentuada e difusa, isolando grupos de células hepáticas individuais. A nosso ver, esse achado já demonstraria má evolução ou cura com defeito na hepatite de células gigantes. Também não verificamos depósito acentuado de pigmento hemossiderótico em células hepáticas^{6,7}. O pigmento, em nossos casos, era predominantemente biliar. Ocasionalmente encontramos, em histiócitos nos espaços portais, pigmento amarelo-acastanhado, PAS positivo. Trata-se, provavelmente, de pigmento lipofuscínico³.

Com exceção da opinião de SMETANA²¹, que acredita que a transformação gigantocelular do parênquima hepático seja devida à malformação de colangiólolos, a maior parte dos autores se inclina para a etiologia viral desta entidade clínico-patológica^{5, 6, 7, 11, 18, 19, 22, 23}.

Contra a hipótese de SMETANA está o fato que a hepatite de células gigantes evolui para cura numa parte dos casos. Mais ainda, recentemente RUEBNER¹⁵, injetando, em material de necropsia tinta da China no ducto hepático, evidenciou ausência de obstrução orgânica do sistema biliar intra-hepático.

STOKES²² demonstrou a importância dos portadores silenciosos do vírus da hepatite a sôro homólogo, assinalando que o mesmo pode permanecer no sangue do indivíduo durante anos. Desta maneira, poderíamos ter mães portadoras do vírus B e capazes de transmiti-lo ao feto através da placenta. Refere STOKES ter transmitido vírus de uma criança com hepatite de células gigantes e da mãe a pessoas voluntárias por injeção parenteral de sangue.

GELLIS⁹, porém, descreve uma família com dois casos de hepatite neonatal, em que a mãe teve um filho sem hepatite entre as duas crianças afetadas. Como diz GELLIS⁹, isto não parece estar de acôrdo com a teoria de portadores, a menos que a viremia não seja constante, a passagem do vírus seja devido às condições da placenta, ou a doença seja tão leve que não dê sintomas ou sinais. Mais recentemente, MILLER¹¹ apresentou um caso de hepatite neonatal em um dos gêmeos fraternos. A placenta do gêmeo doente apresentava alterações degenerativas, ao passo que a da criança sã era normal.

Parece, portanto, que, muito embora não esteja provado de maneira indiscutível, grande parte das evidências aponta para o vírus B como o responsável pela hepatite de células gigantes. De qualquer maneira, os achados anatômicos desta forma de hepatite na criança diferem daqueles vistos na do adulto³, inclusive quando esta se acompanha de colestase acentuada^{8, 20}. A diferença básica está na grande quantidade de células gigantes, que representam possivelmente a maior capacidade e intensidade regenerativa do parênquima hepático na criança. No adulto, as células gigantes são vistas em pequeno número na região centrolobular³. O infiltrado portal é também maior na hepatite do adulto; o processo degenerativo-necrótico de células hepáticas individuais também constitui elemento proeminente, o que não é visto na hepatite da criança. A reatividade do sistema retículo-endotelial é encontrada nas duas formas de hepatite.

A evolução da hepatite de células gigantes para a necrose maciça aguda¹⁰ ou suba-

guda⁷ e para cirrose já foi demonstrada^{5, 6, 7, 21, 23}. Neste sentido tivemos a oportunidade de acompanhar um caso desde o nascimento até 8,5 meses de idade e, através de punções biopsias sucessivas do fígado, comprovar a recrudescência do surto de hepatite e depois, através de permanência do quadro inflamatório, uma proliferação de fibrilas reticulares que penetravam no lóbulos, destruindo sua arquitetura e isolando grupos de células ou mesmo células hepáticas individuais. Estabeleceu-se o quadro da assim chamada cirrose colangioliótica (RÖSSLE^{12, 13}), o paciente permanecendo com o fígado aumentado, duro e liso à palpação. É possível que o componente de necrose de pequenos grupos de células hepáticas também tenha desempenhado papel na gênese da cirrose, pois as faixas reticulares mostravam, por vêzes, certa irregularidade em espessura. Entretanto, nas biopsias examinadas, o componente degenerativo-necrótico não nos chamou a atenção. Na última biopsia já se verificava um número maior de fibrilas colágenas em meio as reticulares, e um crescimento expansivo dos grupos de células hepáticas poupadas, dando origem a verdadeiros pseudo-lóbulos. ROTH & DUNCAN¹⁴ descrevem um caso semelhante, que caminhou até o carcinoma hepatocelular. Do mesmo modo que nós, foi para eles surpresa a rapidez com que a cirrose se instalou.

Desta maneira, podemos estabelecer que a hepatite neonatal, qualquer que seja sua etiologia, é uma das causas da cirrose na infância. Dependendo da relação entre o grau de destruição do parênquima hepático e o quadro inflamatório difuso, podemos ter, pelo menos, dois quadros cirróticos: quando a destruição de células hepáticas é grande, porém sem levar à morte, teremos a cirrose pós-necrótica¹²; quando o quadro inflamatório predomina sobre a destruição das células hepáticas, teremos o quadro da cirrose difusa. Em nosso caso ela assumiu os característicos morfológicos de cirrose "colangioliótica" (RÖSSLE¹¹), porém ainda se encontra em evolução e eventualmente poderá culminar numa cirrose de Laennec⁵. Cirrose congênita, do tipo portal, já foi descrita por BELLIN & BAILIT¹ em criança nasci-

da de mãe que apresentou hepatite durante a gravidez. Entretanto, neste caso, a descrição histológica não é precisa, não se podendo afirmar que a hepatite de células gigantes tenha sido o fator predisponente do quadro cirrótico.

SUMMARY

Giant cell hepatitis in children; clinical and pathological study of 16 cases, with special reference to its possible evolution to cirrhosis.

Sixteen cases of giant cell hepatitis of infancy have been studied under the clinical and pathological points of view. Clinically, the most important differential diagnosis is with biliary tract atresias and we feel that duodenal intubation is the most helpful tool in order to separate these two entities. It seems that treatment does not affect the evolution of the disease to cure, chronicification or death.

Pathology shows the morphological pictures seen in these different probabilities. A comparative analysis of the pathological picture of giant cell hepatitis of infancy in relation to the virus hepatitis of the adult was made. A case with an evolution to cirrhosis, followed clinically and through successive liver needle biopsies was reported. A cholangiolitic type of cirrhosis (RÖSSLE) has developed, and giant cell hepatitis must be regarded as one of the etiological factors able to produce this particular morphological picture.

REFERÊNCIAS

1. BELLIN, L. B. & BAILIT, I. W. — Congenital cirrhosis of the liver associated with infectious hepatitis of pregnancy. J. Pediat. 40:60-63, 1952.
2. BORGES, M. A. G. — Le tubage duodéal chez le nourrisson; technique et applications en pathologie. Paris, 1957. Mémoire pour le titre d'assistant étranger de l'Université de Paris.
3. BRITO, T.; SILVA, L. C.; PONTES, J. F. & MEIRA, J. A. — Anatomia patológica da forma não fatal da hepatite a vírus. II Fegato 2:243-264, 1956.
4. CLAUSSE, J.; SARROUY, Ch. & CABANES, R. — Le tubage duodéal au cours des syndromes de dénutrition du nourrisson et du petit enfant. Arch. franç. Pédiat. 13: 477-508, 1956.
5. CRAIG, J. M. & LANDING, B. H. — Forms of hepatitis in neonatal period simulating biliary atresia. A. M. A. Arch. Path. 54: 321-333, 1952.
6. DIBLE, J. H. — Foetal and neonatal hepatitis and its sequelae. Schweiz. Zeit. f. allg. Path. u. Bakt. 16:389-391, 1953.
7. DIBLE, J. H.; HUNT, W. E.; PUGH, V. W.; STEINGOLD, L. & WOOD, J. H. F. — Foetal and neonatal hepatitis and its sequelae. J. Path. & Bact. 67:195-206, 1954.
8. GALL, F. A. & BRAUNSTEIN, H. — Hepatitis with manifestations simulating bile duct obstruction (so-called "cholangiolitic hepatitis"). Am. J. clin. Path. 25:1113-1127, 1955.
9. GELLIS, S. S.; CRAIG, J. M. & HSIA, D. YI-YUNG — Prolonged obstructive jaundice in infancy. IV — Neonatal hepatitis. A. M. A. Am. J. Dis. Child. 88:285-293, 1954.
10. HOLFELD, H. — Ueber schwere Leberdystrophie bei einen Neugeborenen, gleichzeitig ein Beitrag zur Frage der diaplazentaren Hepatitis Übertragung. Arch. f. Kinderhk. 143/149:270-277, 1954.
11. MILLER, B. — Neonatal hepatitis in one of binovular twins. A. M. A. Am. J. Dis. Child. 94:318-319, 1957.
12. MONTENEGRO, M. R.; SILVA, L. C. & PONTES, J. F. — Considerações sobre conceito e classificação das cirroses. Rev. Hosp. Clin. 11:29-40, 1956.
13. RÖSSLE, R. — In Henk, F. & Lubarsch, O. — Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin, Springer, 1930; vol. 5.
14. ROTH, D. & DUNCAN, P. A. — Primary carcinoma of the liver after giant cell hepatitis of infancy. Cancer 8:986-991, 1955.
15. RUEBNER, B. — The pathology of neonatal hepatitis. Am. J. Path. 36:151-164, 1960.
16. SARROUY, C.; BOINEAU, N. & SENDRA, L. — Technique personnelle du tubage duodéal chez le nourrisson. Pédiat. Lyon, 10: 87-89, 1955.
17. SARROUY, C.; CLAUSSE, J. & TRICOIRE, J. — Le tubage duodéal chez le nourrisson et le petit enfant; technique et résultats. Algérie méd. 59:369-385, 1955.

BORGES, M. A. G. & BRITO, T. de — Hepatite de células gigantes na criança. Estudo clínico-patológico de 16 casos, com especial referência à sua possível evolução para a cirrose. Rev. Inst. Med. trop São Paulo 2:295-304, 1960.

18. SCHWARTZ, M. V.; GILMAN, R. A.; SCHWARTZ, M. & SETTLE, J. — Neonatal jaundice: report of a case simulating obstructive jaundice. *J.A.M.A.* 155:557-558, 1954.
19. SCOTT, R. B.; WILKINS, W. & KESSLER, A. — Viral hepatitis in early infancy: report of three fatal cases in siblings simulating biliary atresia. *Pediatrics* 13:447-453, 1954.
20. SHELDON, S. & SHERLOCK, S. — Virus hepatitis with features of prolonged bile retention. *Brit. med. J.* 2:734-738, 1957.
21. SMETANA, H. F. & JOHNSON, F. B. — Neonatal jaundice with giant-cell transformation of the hepatic parenchyma. *Am. J. Path.* 31:747-755, 1954.
22. STOKES Jr., J.; BERK, J. E.; MALAMUT, L. L.; DRAKE, M. E.; BARONDESS, J. A.; BASHE, W. J.; WOHMAN, I. J.; FARQUHAR, J. D.; BEVAN, B.; DRUMMOND, R. J.; MAYCOCK, W. D' A.; CAPPS, R. B. & BENNETT, A. R. — The carrier state in viral hepatitis. *J.A.M.A.* 154:1059-1065, 1954.
23. STOKES Jr., J.; WOLMAN, I. J.; BLANCHARD, M. C. & FARQUHAR, J. D. — Viral hepatitis in the newborn: clinical features, epidemiology and pathology. *A. M. A. Am. J. Dis. Child.* 82:213-216, 1951.
24. TRICOIRE, J. — Le tubage duodénal minuté chez le nourrisson et le jeune enfant. Alger, 1956. Thèse Univ. d'Alger.

Recebido para publicação em 29 outubro 1960.