

Hallazgos clínicos y neurotransmisores en el ICR en 2 pacientes con encefalopatía bilirrubínica crónica grave, una de ellas ex pretérmino sin hiperbilirrubinemia intensa

S.L. Merhar^a y D.L. Gilbert^b

La encefalopatía bilirrubínica crónica, caracterizada clínicamente por movimientos extrapiramidales anormales, anomalías de la mirada vertical y sordera, se produce por lesiones neuronales después de una hiperbilirrubinemia significativa en niños a término o pretérmino. En los niños prematuros se ha descrito el hallazgo necrópsico de la tinción bilirrubínica de determinadas estructuras cerebrales después de hiperbilirrubinemias tan sólo moderadas; sin embargo, desde el punto de vista clínico, la encefalopatía bilirrubínica crónica clásica sin una hiperbilirrubinemia significativa se ha observado únicamente en raras ocasiones. Presentamos aquí el caso de una niña de 7 años, ex prematura de 29 semanas gravemente enferma, con una bilirrubina máxima de 13,3 mg/dl en el período neonatal, y lo comparamos con el caso de una niña de 12 años que nació a término y presentó un pico de bilirrubina de 49,4 mg/dl al décimo día de vida. Ambas pacientes presentan distonía, atetosis, parálisis de la mirada vertical y sordera neurosensorial; en la resonancia magnética se observan señales anormales características en el globo pálido. Se adjuntan los valores de neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo, no comunicados previamente, con un ligero descenso del ácido homovanílico, metabolito de la dopamina, únicamente en la niña ex prematura.

La prevención de la encefalopatía bilirrubínica en los niños a término y pretérmino sigue siendo un tema arduamente debatido¹⁻³. No parece haber un límite de bilirrubina total por encima del cual todos o la mayoría de los niños presenten secuelas neurológicas crónicas, y en muchos estudios no se ha podido demostrar una asociación significativa entre la concentración máxima de bilirrubina sérica y la evolución del neurodesarrollo⁴⁻⁷. Sin embargo, siguen apareciendo en la bibliografía observaciones clínicas de ictericia nuclear y encefalopatía bilirrubínica crónica. Se han descrito unos pocos casos en niños prematuros con valores bajos de bilirrubina sérica y sin síntomas agudos⁸⁻¹⁰. Pre-

sentamos aquí un caso de encefalopatía bilirrubínica crónica en una niña pretérmino sin hiperbilirrubinemia significativa y lo comparamos con un caso clásico en una niña a término con cifras elevadas de bilirrubina sérica total. Se revisan las historias clínicas, los hallazgos neurológicos y los resultados de la resonancia magnética (RM) y se aporta el primer informe sobre los valores de neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en este proceso.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Paciente 1

Se trata de una niña nacida por cesárea a las 29 semanas de gestación por sufrimiento fetal. Al nacer se observaron sufusiones hemorrágicas en la espalda, las manos y las piernas. El peso al nacer fue de 1.370 g. El grupo sanguíneo de la madre era A⁺ y el de la niña 0⁺. Las puntuaciones de Apgar fueron de 6 al minuto y de 9 a los 5 min. Se intubó a la niña y se administró surfactante el primer día de vida. Al décimo día se ligó un conducto arterioso persistente. La paciente presentó problemas respiratorios con múltiples crisis de apnea que requirieron reanimación con bolsa y un período de ventilación oscilatoria de alta frecuencia. Al séptimo día se apreció en la ecografía una hemorragia de grado I en la matriz germinal izquierda. El control ecográfico craneal efectuado a los 21 días de vida se interpretó como una hemorragia bilateral de grado I en la matriz germinal. La RM del día 25 se catalogó de normal. A los 59 días, debido a la persistencia de las crisis de apnea, se practicó un EEG para descartar la presencia de convulsiones. Se apreció un exceso de puntas transitorias temporales derechas, por lo cual se instauró un tratamiento con fenobarbital. Sin embargo, dado que no se observaron nuevos signos clínicos de convulsiones, se suspendió la administración de fenobarbital después de obtener un EEG normal a los 106 días de vida.

La bilirrubina total el primer día de vida fue de 5,9 mg/dl. El segundo día se apreció ictericia, la bilirrubina total era de 8,9 mg/dl y se inició fototerapia, que prosiguió hasta el cuarto día. Al segundo día de vida se comenzó la administración de nutrición parenteral total (NPT). Al octavo día la bilirrubina total era de 11,7 mg/dl (fracción directa, 1,1 mg/dl) y la albúmina de 2,0 g/dl (fracción molar, 0,67). Al noveno día, la bilirrubina total era de 13,3 mg/dl, pero no se reinició la fototerapia. La bilirrubina total era de 6,6 mg/dl (fracción directa, 4,7 mg/dl) a los 15 días. A los 23 días, la bilirrubina total era de 15,4 mg/dl, con una fracción directa de 10,8 mg/dl. Se diagnosticó una colestasis por la NPT y se comenzó a administrar ursodiol.

La paciente recibió el alta a los 114 días de vida. A los 6 meses de edad se apreció un retraso en el desarrollo, y en la exploración practicada a los 11 meses se observó un grado notable de retraso e hipotonía. En las respuestas evocadas auditivas (REA) del tallo cerebral, investigadas a los 16 meses, no se apreciaron ondas mensurables. A continuación se trató a la niña con inyecciones de toxina botulínica y baclofeno en la clínica de parálisis

^aUniversity of Pennsylvania School of Medicine. ^bCincinnati Children's Hospital Medical Center Division of Neurology y University of Cincinnati School of Medicine.

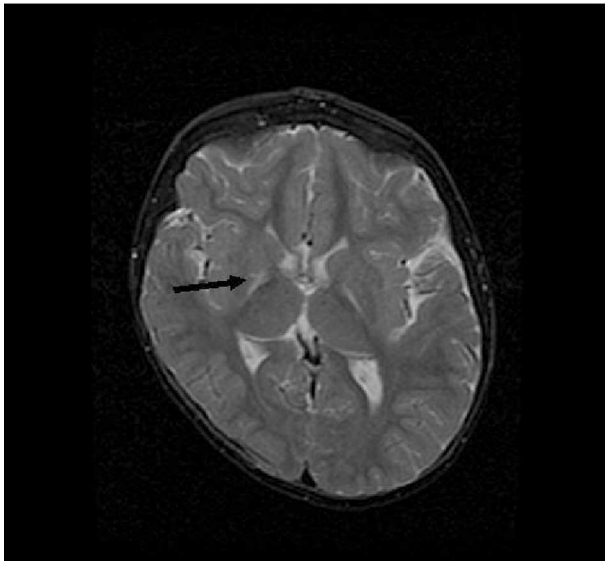


Fig.1. Resonancia magnética axial T2 ponderada que muestra en ambos lados un aumento de la señal y una pérdida de volumen en la parte interna del globo pálido, así como un cambio sutil de la señal en el mesencéfalo. La imagen axial T2 de la paciente 1 muestra un patrón clásico con aumento de la señal T2 en la parte interna del globo pálido (flecha negra).



Vídeo 1. Encefalopatía bilirrubínica crónica en una niña de 7 años de edad, ex prematura de 29 semanas. Nótese la presencia de opistótonos, balismo y distonía.

cerebral, donde se creyó que los síntomas eran muy desproporcionados en relación con la patología observada en las primeras neuroimágenes obtenidas. No se sospechó la presencia de una encefalopatía por ictericia nuclear.

A los 6 años de edad se remitió a la paciente a la clínica de trastornos de la motilidad. En la exploración practicada se ob-

servaron espasticidad, distonía, balismo y anomalías de la mirada vertical. Se efectuó una RM y se realizaron pruebas metabólicas en el LCR durante la misma sedación. En la RM se observó una señal T2 brillante y una pérdida de volumen del globo pálido interno, la extensión de la señal anormal hasta T2 mesencefálico (fig. 1), una densidad de protones y secuencias de inversión-recuperación atenuadas por líquido. Se revisó retrospectivamente la RM del día 25, que mostraba una ligera hiperintensidad del globo pálido en las secuencias T1, pero no en las T2, como se ha descrito recientemente⁹. En el LCR había un valor bajo de ácido homovanílico, metabolito de la dopamina, de 199 nmol/l (rango normal, 218-852 nmol/l). Las concentraciones licuorales del ácido 5-hidroxiindolacético y de 3-O-metildopa, metabolitos neurotransmisores, se encontraban dentro de un rango normal para la edad. En la actualidad la niña tiene 7 años y presenta un grave retraso global con distonía, atetosis, balismo, parálisis de la mirada vertical y sordera neurosensorial (vídeo 1).

Paciente 2

Se trata de una niña nacida de parto vaginal espontáneo a las 38 semanas de gestación, con un peso de 3.033 g. La historia y los hallazgos radiológicos se han descrito con anterioridad¹¹. La puntuación de Apgar fue de 9 al minuto y a los 5 min. La niña se dio de alta a su domicilio al segundo día de vida con una cifra de bilirrubina de 12 mg/dl. Durante los días siguientes, los padres notaron una letargia progresiva, opistótonos, una menor emisión de heces y ciertas dificultades para la lactancia materna. Las concentraciones de bilirrubina investigadas ambulatoriamente durante esos días se informaron repetidamente como "normales". Al décimo día de vida se presentó en el Cincinnati Children's Hospital Medical Center con los síntomas mencionados e ictericia intensa. El valor de bilirrubina en dicho momento era de 49 mg/dl (fracción directa, 5,7 mg/dl). Mediante 2 exanguinotransfusiones de doble volumen se redujo la cifra de bilirrubina a 13,6 mg/dl. Al valorar la causa de la hiperbilirrubinemia no se llegó a ninguna conclusión definitiva. No se identificó ningún trastorno hemolítico. La RM y el examen oftalmológico no aportaron el diagnóstico. Se realizaron REA, que fueron compatibles con una grave sordera o una afección significativa del tallo cerebral. La paciente fue dada de alta a su domicilio a los 20 días de vida.

En la RM realizada a los 12 meses de edad se observaron unas señales anormalmente elevadas y una pérdida de volumen en T2 en el globo pálido interno en ambos lados (fig. 2). La paciente se hallaba inicialmente hipotónica, pero presentó movimientos coreoatéticos durante los primeros 2 años de vida. Tiene profundos déficits en todas las esferas del desarrollo, requiere una atención total y carece de lenguaje. A los 8 años ingresó por una pseudoobstrucción intestinal y sepsis y presentó convulsiones parciales complejas, que se trataron con ácido valproico.

A los 10 años de edad fue remitida a la clínica de trastornos de la motilidad por la aparición de distonía progresiva del tronco y oromandibular. El tratamiento con 16 mg/día de trihexifenidilo redujo notablemente la distonía troncal y oromandibular y las discinesias de las extremidades (véase la última parte del vídeo 2). A los 12 años de edad presentó trombopenia, anemia y pseudoobstrucción intestinal, con dependencia de la NPT. Al suspender el trihexifenidilo no mejoró la función intestinal y, en cambio, aparecieron graves discinesias que se resolvieron al reanudar el tratamiento. Durante todo este tiempo, la paciente ha presentado también múltiples neumonías y una atrofia cerebral progresiva de causa desconocida, posiblemente en relación con apneas del sueño o hipoxia crónica. Tuvo anemia, que se resolvió al suspender el ácido valproico.

El LCR, obtenido a los 11 años en el curso de otro procedimiento, mostraba unos valores normales de ácido homovanílico, ácido 5-hidroxiindolacético y 3-O-metildopa. La paciente tiene actualmente 13 años. Presenta una ligera hipertensión con rigidez, carece de lenguaje y es incapaz de utilizar sus extremidades con una finalidad útil. Permanece parcialmente dependiente de la NPT.

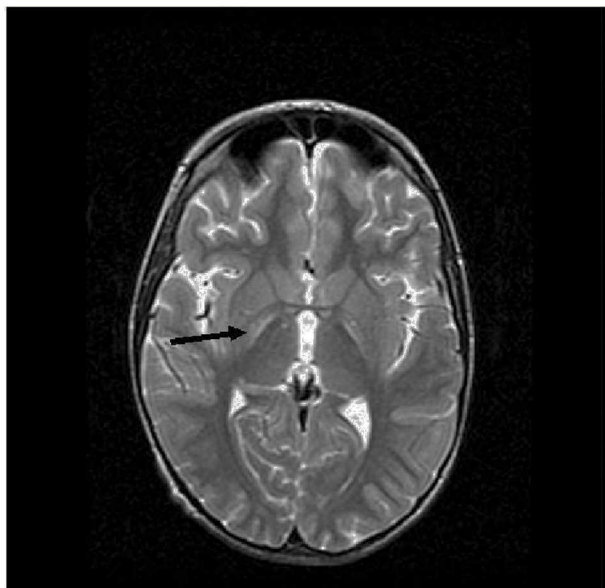


Fig. 2. Resonancia magnética axial T2 ponderada que muestra en ambos lados un aumento de la señal y una pérdida de volumen en la parte interna del globo pálido. La imagen axial T2 de la paciente 2 muestra un patrón clásico con aumento de la señal T2 en el globo pálido (flecha negra).



Vídeo 2. Encefalopatía bilirrubínica crónica en una niña de 12 años de edad, nacida a término. En la parte inicial se observan distonía oromandibular y discinesias de las extremidades, antes del tratamiento con trihexifenidilo. Estos signos mejoraron notablemente con el tratamiento, aunque no se aprecia en la parte final.

DISCUSIÓN

Basándose en hallazgos necrópsicos, se ha especulado que la encefalopatía bilirrubínica crónica podría aparecer en los niños prematuros sin que se produzca una hiperbilirrubinemia significativa¹², pero el síndrome clásico de movimientos extrapiramidales anormales, sordera y alteraciones de la mirada vertical no se había documentado hasta fechas recientes, en 7 casos⁸⁻¹⁰ con cifras máximas de bilirrubina sérica de 8,8-14,7 mg/dl. Se describe aquí un nuevo caso que constituye además el primer informe sobre la medición de los neurotransmisores en el LCR en estas circunstancias. La ligera disminu-

ción del ácido homovanílico, metabolito de la dopamina, sugiere la posibilidad de que haya alguna pequeña lesión en la *pars compacta* de la sustancia negra, que no se observa en la ictericia nuclear de los niños a término.

La encefalopatía bilirrubínica crónica en ausencia de una hiperbilirrubinemia significativa en niños ex pretérmino puede quedar infradiagnosticada por diversos motivos. En primer lugar, los signos neurológicos asociados con ictericia nuclear aguda en los niños a término, como letargo, opistótonos y llanto de tono agudo¹³⁻¹⁵, aparecen con menos frecuencia¹⁶ o pueden detectarse con más dificultad en los recién nacidos enfermos. En segundo lugar, la distonía puede pasar desapercibida en fases posteriores de la infancia a causa de la espasticidad concomitante, o puede diagnosticarse erróneamente. En tercer lugar, los hallazgos en la RM son sutiles, especialmente en el período neonatal⁹, y pueden pasar por alto. Por tanto, como demuestra este caso, es posible que el clínico no piense en este raro diagnóstico.

La ictericia nuclear es un diagnóstico anatomopatológico que consiste en un color amarillo de los núcleos del tallo cerebral que se acompaña de lesiones neurológicas, especialmente en el globo pálido, los núcleos subtalámicos, el hipocampo, la *pars reticulada* de la sustancia negra, y los núcleos de los pares craneales y cerebelosos profundos¹⁷. En un contexto clínico apropiado, el diagnóstico de lesión cerebral bilirrubínica puede deducirse clínicamente y por RM.

Tanto los niños pretérmino^{6,18-20} como los niños a término con concentraciones elevadas de bilirrubina pueden presentar anomalías auditivas crónicas, coreoatetosis, balismo y limitación de la mirada vertical. En los pacientes con encefalopatía bilirrubínica crónica, la RM muestra una hiperintensidad bilateral en el globo pálido y más o menos en los núcleos subtalámicos en las imágenes T2 ponderadas^{9,10}. La afección selectiva del globo pálido es muy específica, aunque hay observaciones sobre cambios aislados en el globo pálido en casos de aciduria metilmalónica²¹. Nuestras 2 pacientes presentaron los signos neurológicos clásicos y los hallazgos de RM de encefalopatía bilirrubínica crónica. En la paciente pretérmino, con más balismo y bajos valores del metabolito de la dopamina, podría haber más afección de los núcleos subtalámicos o del mesencéfalo.

Aunque actualmente la encefalopatía bilirrubínica es rara en Estados Unidos, debido a las normas sobre el uso de la fototerapia, las exanguinotransfusiones y la gammaglobulina anti-Rh para la prevención de la enfermedad hemolítica del recién nacido, en la última década se han descrito algunos casos en niños con edades gestacionales > 34 semanas. Se ha propuesto la presencia de factores de riesgo adicionales, además de la exposición a la bilirrubina; en efecto, se ha demostrado en muchos estudios que resulta difícil predecir cuáles son los niños que presentarán estas secuelas basándose exclusivamente en las cifras máximas de bilirrubina sérica⁴⁻⁷.

Se ha postulado la hipótesis de que los niños prematuros serían más susceptibles a las lesiones cerebrales crónicas con valores más bajos de bilirrubina²², quizás por la presencia de otros factores que concurren con más frecuencia en los prematuros enfermos que en los niños a término, como la hipoxia, la acidosis, la asfisis, la hipotermia, la hipercarbia, la sepsis y la hemorragia intraventricular²³, que podrían facilitar la entrada de bilirru-

bina en el cerebro y provocar lesiones con niveles bastante bajos. Por tanto, los procedimientos estándares de fototerapia y exanguinotransfusión se basan en unos valores de bilirrubina total más bajos en presencia de prematuridad, bajo peso al nacer y ciertos factores de riesgo, como puntuaciones de Apgar y cifras de pH bajas y deterioro clínico²⁴.

El empleo de los valores de bilirrubina total como guía para la actuación es cómodo, pero otras mediciones pueden ser fisiológicamente más relevantes. La fracción de bilirrubina no unida a la albúmina (bilirrubina libre) puede atravesar la barrera hematoencefálica íntegra y provocar lesiones neuronales²⁵, y la bilirrubina unida a la albúmina puede penetrar en el cerebro cuando dicha barrera está dañada. Ha suscitado mucho interés la utilización de determinados parámetros, como el valor de bilirrubina libre, la capacidad de la albúmina para fijar la bilirrubina y el cociente molar bilirrubina:albúmina, con el fin de predecir más exactamente la cuantía de la bilirrubina total disponible para penetrar en el cerebro y lesionarlo²⁶⁻²⁹. Se ha sugerido un cociente molar de bilirrubina:albúmina > 0,5 como umbral para la toma de decisiones en los niños pretérmino enfermos⁹. La paciente prematura que describimos aquí presentaba un cociente molar bilirrubina:albúmina de 0,67, compatible con esta recomendación.

En la paciente ex prematura, de haber sabido que la RM mostraría lesiones del globo pálido, no hubiéramos medido los valores de neurotransmisores en el LCR. El bajo valor del ácido homovanílico suscita la cuestión de que hubiera una lesión parcial tóxica o isquémica de la *pars compacta* de la sustancia negra, con disminución de la síntesis de dopamina. En cambio, en la niña nacida a término se hallaron posteriormente unos valores licuorales de los metabolitos de la dopamina que eran normales para su edad, compatibles con los estudios *post mortem* que muestran lesiones en la *pars reticulada* de la sustancia negra, pero no en la *pars compacta*³⁰. Es posible que la susceptibilidad selectiva del mesencéfalo a las lesiones neuronales sea diferente en los niños prematuros y en los niños a término.

El tratamiento sintomático de estas niñas ha sido útil, pero en gran parte insatisfactorio, pues ambas requieren una asistencia total. En el caso de la niña ex prematura, la intervención más eficaz ha sido probablemente la administración de toxina botulínica. La medicación dopaminérgica no sirvió de ayuda, posiblemente a causa de que las lesiones palidales se hallan "río abajo" de las proyecciones dopaminérgicas al estriado. La niña a término ha experimentado una clara disminución de su distonía oromandibular y cervical y de la atetosis de las extremidades con la administración de trihexifenidilo, un fármaco anticolinérgico que puede ser útil para la distonía en el niño o el adulto^{31,32}.

Estos 2 casos graves demuestran que el clínico ha de permanecer alerta al tratar los valores elevados de bilirrubina en el lactante, quizás mediante la utilización de los cocientes molares bilirrubina:albúmina, además de las cifras de bilirrubina total, en los niños prematuros³³. El pediatra ha de saber que los niños ex prematuros con distonía, sordera o anomalías de la mirada vertical pueden haber sufrido una encefalopatía bilirrubínica no diagnosticada, debido a la posibilidad de que la RM precoz no muestre los hallazgos cicatrizales clásicos en el

globo pálido. Es necesario llevar a cabo nuevos estudios para la prevención y el tratamiento de las complicaciones a largo plazo de la toxicidad bilirrubínica.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Rebecca Ichord, MD, y a Marya Strand, MD, por sus útiles comentarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blackmon LR, Fanaroff AA, Raju TN. National Institute of Child Health and Human Development. Research on prevention of bilirubin-induced brain injury and kernicterus: National Institute of Child Health and Human Development conference executive summary, 2003. *Pediatrics*. 2004;114:229-33.
2. Ip S, Chung M, Kulig J, et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2004;114(1). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/114/1/e130
3. Watchko JF, Maisels MJ. Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:455F-88F.
4. Graziani LJ, Mitchell DG, Kornhauser M, et al. Neurodevelopment of preterm infants: neonatal neurosonographic and serum bilirubin studies. *Pediatrics*. 1992;89:229-34.
5. O'Shea TM, Dillard RG, Klinepeter KL, Goldstein DJ. Serum bilirubin levels, intracranial hemorrhage, and the risk of developmental problems in very low birth weight neonates. *Pediatrics*. 1992;90:888-92.
6. Van de Bor M, Ens-Dokkum M, Schreuder AM, Veen S, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. Hyperbilirubinemia in low birth weight infants and outcome at 5 years of age. *Pediatrics*. 1992;89:359-64.
7. Yeo KL, Perlman M, Hao Y, Mullaney P. Outcomes of extremely premature infants related to their peak serum bilirubin concentrations and exposure to phototherapy. *Pediatrics*. 1998;102:1426-31.
8. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Itomi K, Mimura S, Watanabe K. Preterm infants with athetoid cerebral palsy: kernicterus? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84:136F-7.
9. Govaert P, Lequin M, Swarte R, et al. Changes in globus pallidus with (pre)term kernicterus. *Pediatrics*. 2003;112:1256-63.
10. Sugama S, Soeda A, Eto Y. Magnetic resonance imaging in three children with kernicterus. *Pediatr Neurol*. 2001;25:328-31.
11. Martich-Kriss V, Kollias SS, Ball WS Jr. MR findings in kernicterus. *AJNR. Am J Neuroradiol*. 1995;16 Suppl 4:819-21.
12. Volpe JJ. Bilirubin and Brain Injury. En: *Neurology of the newborn*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 521-46.
13. Connolly AM, Volpe JJ. Clinical features of bilirubin encephalopathy. *Clin Perinatol*. 1990;17:371-9.
14. Perlman M, Fainmesser P, Sohmer H, Tamari H, Wax Y, Pevsmer B. Auditory nerve-brainstem evoked responses in hyperbilirubinemic neonates. *Pediatrics*. 1983;72:658-64.
15. Nakamura H, Takada S, Shimabuku R, Matsuo M, Matsuo T, Negishi H. Auditory nerve and brainstem responses in newborn infants with hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 1985;75:703-8.
16. Stern L, Denton RL. Kernicterus in small premature infants. *Pediatrics*. 1965;35:483-5.
17. Ahdab-Barmada M. Kernicterus in the premature neonate. *J Perinatol*. 1987;7:149-52.
18. Koch CA, Jones DV, Dine MS, Wagner EA. Hyperbilirubinemia in premature infants: a follow-up study. *J Pediatr*. 1959;55:23-9.
19. Watchko JF, Oski FA. Kernicterus in preterm newborns: past, present, and future. *Pediatrics*. 1992;90:707-15.
20. Oh W, Tyson JE, Fanaroff AA, et al. Association between peak serum bilirubin and neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003;112:773-9.
21. Ho VB, Fitz CR, Chuang SH, Geyer CA. Bilateral basal ganglia lesions: pediatric differential considerations. *RadioGraphics*. 1993;13:269-92.

Merhar S.L, et al. Hallazgos clínicos y neurotransmisores en el ICR en 2 pacientes con encefalopatía bilirrubínica crónica grave, una de ellas ex pretérmino sin hiperbilirrubinemia intensa

22. Gartner LM, Snyder RN, Chabon RS, Bernstein J. Kernicterus: high incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations. *Pediatrics*. 1970;45:906-17.
23. Lucey JF. The unsolved problem of kernicterus in the susceptible low birth weight infant. *Pediatrics*. 1972;49:646-7.
24. Pearlman MA, Gartner LM, Lee K, Morecki R, Horoupian DS. Absence of kernicterus in low-birth weight infants from 1971 through 1976: comparison with findings in 1966 and 1967. *Pediatrics*. 1978;62:460-4.
25. Ahlfors CE. Bilirubin-albumin binding and free bilirubin. *J Perinatol*. 2001;21 Suppl 1:40-42; discussion S59-S62.
26. Ahlfors CE. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics*. 1994;93:488-94.
27. Nakamura H, Yonetani M, Uetani Y, Funato M, Lee Y. Determination of serum unbound bilirubin for prediction of kernicterus in low birthweight infants. *Acta Paediatr Jpn*. 1992;34:642-7.
28. Cashore WJ, Oh W. Unbound bilirubin and kernicterus in low-birthweight infants. *Pediatrics*. 1982;69:481-5.
29. Funato M, Tamai H, Shimada S, Nakamura H. Vigintiphobia, unbound bilirubin, and auditory brainstem responses. *Pediatrics*. 1994;93:50-3.
30. Ahdab-Barmada M, Moossy J. The neuropathology of kernicterus in the premature neonate: diagnostic problems. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1984; 43:45-56.
31. Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology*. 1986;36:160-4.
32. Marsden CD, Marion MH, Quinn N. The treatment of severe dystonia in children and adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47:1166-73.
33. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:459F-63.