

11237
2ej 39



Universidad Nacional Autónoma
de México

Facultad de Medicina
Hospital Infantil de México
"Dr. Federico Gómez"

ENFERMEDAD HEPATICA VENO-OCCLUSIVA
PRESENTACION DE UN CASO CLINICO

TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener el título de
Especialista en Pediatría Médica
presenta

Dr. Eladio Cortés Arenas

[Handwritten signatures]



Director de tesis: Dr. José D. Gombaa Marrufo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1988



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

- I. INTRODUCCION**
- II. PRESENTACION DEL CASO CLINICO**
- III. DISCUSION**
- IV. BIBLIOGRAFIA**

INTRODUCCION

La enfermedad hepática veno-oclusiva es una entidad rara que por primera vez se reporto por Saltzer y colaboradores (1) en 1951. En Jamaica Dres y colaboradores (2) en 1954 estudiaron 100 pacientes a los que se realizo biopsia hepática; en 5 de ellos mostraron enfermedad veno-oclusiva hepática. Esta enfermedad se ha asociado a la ingestión de alcaloides de la pirrolicidina. Estos alcaloides se encuentran en una gran variedad de plantas como el Heliotropo, Sennecio, Crotalaria (1,3,36). La ingestión de estas plantas en infusión ó ingeribles es responsable de un gran número de casos en el mundo. Se ha reportado en Alemania, Australia(4), Egipto (24), India (25), Irán(26), Inglaterra (3), Venezuela (27) y en los E.E. U.U. (28) en dos niños México-americanos. Clínicamente se presenta como un cuadro de ascitis, hepatomegalia rápidamente progresiva, red venosa venosa en la pared anterior de tórax y abdomen; diarrea y fiebre, ocasionalmente esplenomegalia. La enfermedad puede cursar con una evolución rápida hacia la cirrosis; pero también se ha reportado la recuperación espontánea (2,3,4,6). El diagnóstico se realiza por biopsia hepática percutánea. Los hallazgos histológicos son oclusión de las venas hepáticas central y sublobulares con edema y fibrosis de la íntima. Es clínicamente indistinguible del Síndrome de Budd-Chiari, el cual resulta de la oclusión de la vena hepática mayor o de su ostium (7,6,37). Se ha asociado con radiación(5), nielavatoxicosis (14,15), hipervitaminosis A (16), Urotarú(17), 6-tioguanina (10, 11), vincristina y arabinosido C (18), 6-mercaptopurina(19), decarbazida (20) quimioterapia después de trasplante de médula ósea(9,21,31), azatioprina (22) enfermedad alcohólica crónica (8,23) y últimamente se ha asociado con inmunodeficiencia(4), anticonceptivos orales (17,13). Wells y Gale (4) en 1976 describieron enfermedad veno-oclusiva hepática familiar e inmunodeficiencia, pero ellos comentan que la característica más importante de sus casos primero

fué la consanguinidad. Etzioni reporto inmunodeficiencia en los linfocitos B y T (30). Describio a dos pacientes con enfermedad veno-oclusiva hepática; linfopenia e hipogamaglobulinemia además tenían el antecedente de consanguinidad. Su manejo y tratamiento básicamente es conservador; dieta hiposódica, hiperproteica y espiroolactona así como el reposo (2,3,12,32,37).

El motivo de presentación de este caso clínico, es por las dificultades que ofrecio para su diagnóstico, además ser una entidad sumamente rara en nuestro medio. Dentro de los antecedentes importantes de este paciente se detecto la ingesta de té (de hierbas silvestres), dieta hipoproteica así como el consumo abundante de vegetales, no habia consanguinidad.

PRESENTACION DEL CASO CLINICO

Lactante mayor femenino de 1 año y 11 meses, procedente de Alcozauca, Guerrero, con antecedentes heredo-familiares sin importancia para su padecimiento, tiene 4 hermanos sanos, no existe consanguinidad. Producto de la Gesta V, sin control prenatal, embarazo a término, parto normal, período neonatal inmediato normal. Desarrollo psicomotor retrasado, aún no camina. Alimentación deficiente en cantidad y calidad, toma té de raíces y hojas silvestres frecuentemente, no especifica que tipo de hierbas ni su nombre. Proviene de medio socioeconómico bajo.

Inicia su padecimiento actual en marzo de 1987, con diarrea de un mes de evolución, amarillo verdosa con moco y sangre escasa, en número de 5 en 24hrs con duración de 10 días, con remisión parcial y a su ingreso con dos evacuaciones al día de consistencia semipastosa. Distensión abdominal de 20 días de evolución de presentación súbita y progresiva, no se modifica con el reposo. Fiebre de 5 días de evolución no cuantificada de predominio vespertino-nocturno, cede dos días antes de su ingreso con medicamentos. Edema de miembros inferiores de dos días de evolución y progresivo.

A la exploración física se encontró con peso de 9.700kgs; talla 78 cm; perímetro cefálico 44 cm; perímetro torácico 48cm; perímetro abdominal 48cm; temperatura 37.3°C; frecuencia cardíaca 114/min; frecuencia respiratoria 60/min; T.A. 110 palpatoria. Paciente femenino, pálida ++, irritable al manejo, consciente, regular estado de hidratación, malas condiciones de higiene, pelo ralo y reseco así como decolorado; ruidos cardíacos de buena intensidad y frecuencia sin fenómenos agregados, campos pulmonares limpios y bien ventilados, se aprecia en cara anterior de tórax red venosa. Distensión abdominal importante, piel brillante, hay marcada red venosa colateral, se palpa masa en hipocondrio derecho de consistencia blanda, lisa, regular a 6-6-7cm, en líneas convencionales por debajo del rebri-

de costal derecho, signo de la ola positivo (ascitis), no se palpa esplenomegalia, peristalsis normal; genitales normales; extremidades superiores hipotróficas en extremidades inferiores edema +++ blando, no doloroso localizado hasta rodillas. No hay alteraciones neurológicas; no hay adenopatías y la piel se encuentra reseca en toda la economía.

Se efectuaron a su ingreso los siguientes exámenes: biometría hemática con anemia y leucocitosis, células en blanco de tiro y reticulocitosis. Bilirrubinas aumentadas a expensas de la directa 3.4mg%. Proteínas totales con hipalbuminemia e inversión de la relación albumina-globulina, elevación de las transaminasas moderadamente, tiempo de protrombina de 28 seg 45%; alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina; electrolitos séricos: sodio normal; hipocalcemia de 3mEq/l; examen general de orina con huellas de glucosa, leucocitos ++. Placa de rx de abdomen con hepatomegalia y ascitis; placa AP de tórax normal; ultrasonografía con hígado aumentado de tamaño patrón ecográfico homogéneo y ascitis.

En base a estos hallazgos se consideraron como primera posibilidad diagnóstica: tumor abdominal hepático, hipertensión portal y desnutrición de tercer grado, a descartar fibrosis quística congénita y TB abdominal.

Al cuarto día de su internamiento se detecta hiperbilirrubinemia discreta a expensas de directa, amonio sérico de 180mg%, fosfatasa alcalina de 57 U/lit. Líquido de ascitis con proteínas de 3810mg/dl, glucosa 72 mg %, leucocitos 61 mm³, polimorfonucleares de 0 y mononucleares de 100%, cultivo de líquido de ascitis negativo, tinción de auremina-rodamina negativo, PPD a las 72 hrs negativo, precipitinas para TB 1:8. Frotis de sangre periférica linfocitos 24%, monocitos 8%, plaquetas +++ disminuidas, anisocitosis ++, microcitosis ++, hipocromía ++, basofilia ++, células en blanco de tiro +, poiquilocitosis +, 1 normoblasto, células fragmentadas 1.2%. Coombs a tres temperaturas negativo. Médula ósea celularidad aumentada ++,

hiperplasia de la serie roja con presencia de normoblastos y binucleados. Alfafetoproteína negativo, alfa 1 antitripsina normal, fondo de ojo normal, perfil de hepatitis negativo. Electrolitos en sudor normales. Determinación de IgG 554mg/dl, IgM 94.7mg/dl, IgA 52.5mg/dl.

Esófagograma normal, urografía excretora normal. Cateterismo cardiaco: obstrucción del segmento intrahepático de vena cava inferior. Gama - grafía hepática; hígado aumentado de tamaño; con dos zonas del parénquima compatibles con procesos ocupantes, concentración del radioisótopo muy irregular. Endoscopia de esófago: varices esofágicas grado I en tercio distal de esófago, gastritis discreta y aisladas zonas de petequias.

A los 24 días de ingreso se realiza biopsia percutánea de hígado encontrándose en el estudio microscópico; tres espacios porta sin alteraciones; en el lobulillo hay esteatosis mixta y predominantemente microvesicular en las áreas mediozonales y centrolobulillares, existe pérdida de las láminas de hepatocitos por ensanchamiento y disminución del espacio sinusoidal, esto alterna con otros de dilatación, focalmente hay infiltrado inflamatorio mononuclear con necrosis. En una área de esteatosis existe necrosis fibrinizada y pérdida de los hepatocitos (zona III). En una vena se identifica fibrina: cambios histológicos secundarios a hipertensión porta probablemente posthepática. Dado estos resultados se realizó nuevamente estudios de gabinete la ultrasonografía revelo compresión extrínseca de la vena cava inferior, en el sitio de entrada de la aurícula derecha. Se realiza tomografía axial computarizada que reporta el parénquima hepático anormal con una zona de poca captación en lobulo derecho, aparentemente con lóbulo accesorio del lado izquierdo pancreas aumentado de tamaño.

Laparotomía exploradora a los 54 días de estancia; hallazgos hígado con nodulaciones de ambos lóbulos, de consistencia dura, fácil sangrado al corte. Lóbulo cuadrado aumentado de tamaño tres veces de lo normal se toma biopsia hepática a cielo abierto en cuña y por punción. Descripción microscópica dos cuñas de tejido hepático, que miden en conjunto 2.5 x 2.5

x 1.5cm, la superficie cápsular es lisa brillante y rojiza al corte es de consistencia firme, del mismo color; además de biopsias cilíndricas que miden 0.9 cms de color café rojizo se le realizó microscopia electrónica y se congeló el tejido para inmunofluorescencia S-1.

Descripción microscópica; tejido hepático que presenta alteración en su arquitectura normal, hay fibrosis y contracción de la cápsula, los espacios porta contienen conductos biliares, algunos con infiltrado inflamatorio polimorfonuclear, en otros predomina la proliferación de tejido fibroconectivo y dilatación venosa. Los hepatocitos de la zona I están respetados, y los sinusoides están muy dilatados, en zonas II y III hay necrosis de los hepatocitos en unas zonas solamente un esqueleto de tejido fibroso, hay cordones adelgazados de hepatocitos y células de citoplasma espumoso, hacia la zona II con algunos hepatocitos respetados, las venas subdubulares y centrales muestran engrosamiento fibroso de la íntima que algunas ocluye por completo la luz, mostrando luces pequeñas de recanalización, la media muestra disrupción de fibras elásticas, fibrosis y necrosis fibrinóide; diagnóstico: Enfermedad Hepática Veno-oclusiva, colangitis, hipertensión portal leve.

La evolución del paciente fue torpe y que curso durante su estancia con anemia; hipotrombinemia; hiponatremia; hipokalemia; infección de vías urinarias altas con cultivo positivo para E. coli, peritonitis con cultivo positivo a klebsiella pneumoniae; deshidratación, y pérdidas importantes por la herida de laparotomía exploradora de líquido de ascitis. Presento además moniliasis oral. Se le manejo con dieta hiposódica; hiperproteica espirolactona a 4mg/kg/día, soluciones parenterales, plasma, glóbulos rojos empaquetados, antibióticos nitrofurantoina, ampicilina-gentamicina y alimentación parenteral y posteriormente dieta elemental. La paciente fue dada de alta a los 98 días de estancia hospitalaria clínicamente persistía con ascitis leve; hepatomegalia. Los parámetros de laboratorio tanto la biometría hemática; las pruebas de funcionamiento hepático; proteínas to-

tales normales. Hemocultivo, coprocultivo, urocultivo, cultivo de líquido peritoneal negativos. Se egresa con manejo posterior a la consulta externa del servicio de Medicinas, con dieta hiposódica-hipoproteica y emulsionada.

DISCUSION

La enfermedad vaso-oclusiva hepática es una forma bien reconocida de daño hepático secundaria a la ingesta de hierbas o dieta abundante de vegetales que contienen alcaloides de pirrocolidina(1,2,3,28,29,32). Se ha reportado que las hojas del Senecio, Crutalaria y Heliotropo (1,3,36) contienen estos alcaloides. Se ha reportado en varias partes del mundo pero con mayor frecuencia en países de Oriente y Africa (24,25,26,29) y es endémica en Jamaica(2,32), y rara en los países de Occidente(4,27, 28). La edad en que se presenta más frecuentemente es entre los 18 meses y 3 años, pero se ha observado entre los 7 meses y 65 años(32) últimamente se ha asociado a consanguinidad o inmunodeficiencia tanto humoral como celular (4,30), no hay predominio de sexo. En nuestro paciente estos últimos factores no fueron adecuadamente determinados; únicamente se confirmó que no había consanguinidad, se corroboró la ingesta de hierbas silvestres así como infusiones de las mismas, las cuales desafortunadamente desconocemos. El cuadro clínico de nuestro paciente fué con ascitis, hepatomegalia ambas rápidamente progresiva, diarrea y fiebre comparado con la literatura esto se asemeja a lo reportado por varios autores (2,3,4,6,10,34). Safouh y Shehata (6) describen el cuadro clínico de 55 niños egipcios con un rango de edad entre 1 y 12 años de medio socioeconómico bajo y rural, estos pacientes presentaron ascitis y hepatomegalia rápidamente progresiva, red venosa en la pared anterior de tórax y abdomen; diarrea y fiebre; hay ausencia de ictericia o es muy discreta, el consumo de té y vegetales es muy característica. Los estudios de laboratorio no muestran una gran alteración a excepción de un discreto aumento de las bilirrubinas; alargamiento del tiempo de protrombina, la biometría hemática únicamente muestra anemia. Las proteínas séricas generalmente se encuentran entre 4 y 5 gr l, el líquido de ascitis es trasudado, la fosfatasa alcalina se encuentra normal o

ligeramente elevada. Se ha reportado deficiencia tanto en las inmunoglobulinas como en los linfocitos B y T (30). En todos los casos es necesaria la biopsia hepática percutánea posterior a mejorar las condiciones clínicas del paciente. Se han descrito las lesiones tempranas a nivel histológico de esta enfermedad (35) se caracterizan por ser una lesión obliterante de la vena hepática central y sublobulillar, y no demuestran ser de naturaleza trombótica, usando técnicas de inmunofluorescencia, se muestra que en la fase temprana la enfermedad vaso-oclusiva hepática; la fibrina puede estar inmediatamente alrededor de las venas y aparentemente obstruir el flujo de la sangre de los sinusoides, se ha postulado que la lesión puede ser secundaria a interrupción del suministro de sangre. En estudios de microscopía electrónica indican que hay también daño difuso de las células sinusoidales(34). Pero clásicamente se ha descrito que los hallazgos histológicos son oclusión de las venas hepáticas central y sublobulillar con edema de la íntima y fibrosis (2,4,5,6, 32, 37).

El motivo de presentación de este reporte es la dificultad diagnóstica que presento; hubo necesidad de realizar en dos ocasiones biopsia hepática una de ellas por laparotomía exploradora. El diagnóstico se hizo a los 54 días de estancia. El cuadro clínico inicial se abordó como un Síndrome de hipertensión portal. La segunda biopsia fué necesaria ya que en la primera los hallazgos no fueron concluyentes. El paciente posterior a laparotomía exploradora evoluciono torpidamente pero después se recupero en forma sorprendente, todos sus parametros de laboratorio retornaron a la normalidad y esto probablemente nos podría hablar de una recuperación espontánea como se reporta en la literatura(2,3,4,6). Probablemente por la poca experiencia en el manejo de este cuadro, se nos hallan presentado las dificultades diagnósticas, ya que como muestran los reportes de países como Jamaica(2), Egipto(6) el reconocimiento del cuadro clínico para ellos no es di-

ficial de distinguir pues el antecedente de ingesta de té y hierbas, así como la ascitis rápidamente progresiva, hepatomegalia y red venaosa colateral en la pared anterior del tórax y abdomen, la falta de alteraciones importantes en las pruebas de funcionamiento hepático es característico. En nuestro paciente no se demostró consanguinidad, sus pruebas de laboratorio en cuanto a las pruebas de funcionamiento hepático eran normales o ligeramente alteradas, desafortunadamente las pruebas para demostrar inmunodeficiencia tanto celular como humoral fueron incompletas, en la literatura se ha sugerido que la enfermedad hepática veno-oclusiva asociada con inmunodeficiencia pueda tratarse de una nueva entidad (30) de inmunodeficiencia familiar congénita. La enfermedad veno-oclusiva hepática no solo es secundaria a la ingesta de alcaloides de la pirrolizidina, se han reportado otro tipo de agentes causales, desde quimioterapia y asociado a otras entidades como el lupus eritematoso sistémico (7). Desafortunadamente no fue posible identificar las plantas que utilizaba la madre del paciente para hacer té y que este ingería. Es importante saber que en nuestro país existen plantas que contienen alcaloides de la pirrolizidina como es la *Crotalaria* en los estados de Campeche, Jalisco, Oaxaca, Tabasco, Tamaulipas, Veracruz, Guerrero, Sinaloa y el Senecio en Chihuahua (33) crecen en forma silvestre. Se deberá tomar precauciones que presentan la sintomatología ya referida y se deberá, incluir como un diagnóstico diferencial en los pacientes que ingresan con datos de hipertensión porta y cuadro clínico de ascitis rápidamente progresiva con hepatomegalia. No se debe olvidar la investigación de inmunodeficiencia tanto humoral como celular.

La presentación del caso aparte de ser una entidad rara en nuestro medio es de interés por las dificultades que ofreció para su diagnóstico.

REFERENCIAS.

1. Solzer G, Parker FG: Senecio poisoning exhibiting as Chiari's syndrome: a report on twelve cases. *Am J Pathol* 1951;27:885-900.
2. Bras G, Jeliffe DG, Stuart KL: Veno-occlusive disease of the liver with non-portal type of cirrhosis occurring in Jamaica. *Arch Pathol* 1954;57:285-300.
3. Weston CF, Cooper BT, Davies JD, y col: Veno-occlusive disease of the liver secondary to ingestion of comfrey. *Br Med* 1987;295:183.
4. Wallis C, Bale PM: Familial hepatic veno-occlusive disease with probable immune deficiency. *J Pediatr* 1976;88:236-42.
5. Road GB, Cox AJ: The human liver after irradiation injury: a form of veno-occlusive disease. *Am J Pathol* 1966;48:597-611.
6. Safouh M, Shehata AH: Hepatic vein occlusion disease of Egyptian children. *J Pediatr* 1965;67:415-22.
7. Pappas SC, Malone DG, Rabin L, y col: Hepatic veno-occlusive disease in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1984;27:104-8.
8. Mohar BA, Pérez TR: Lesiones veno-occlusivas en hepatopatías alcohólicas crónicas. *Patología* 1984;22:111-122.
9. Murray JA, Labrecque DR, Gingrich RD, y col. Successful treatment of hepatic venoocclusive disease in a bone marrow transplant patient with side-to-side portacaval shunt. *Gastroenterology* 1987;92:1073-7.

10. Gill RA, Onstad GR, Cardamone JM, y col: Hepatic veno-occlusive disease caused by 6-thioguanine. *Ann Intern Med* 1982;96:53-60.
11. Griner PF, Eldabawi A, Packman CH: Veno-occlusive disease of the liver after chemotherapy of acute leukemia. *Ann Intern Med* 1976;85:578-82.
12. Zimmerman HJ, Ishak KG: Do estrogens cause veno-occlusive disease of the liver? (editorial). *Gastroenterology* 1987;93:384-91.
13. Alpert LI: veno-occlusive disease of the liver associated with oral contraceptives: case report and review of the literature. *Human Pathol* 1976;7:703-18.
14. Krishnamachari KAVR, Bhat RV, y col: Hepatitis due to aflatoxinosis: an outbreak in Western India. *Lancet* 1975;1:1061-3.
15. Tandon BN, Krishnamurthy L, Koshiy A, y col: Study of an epidemic of jaundice, presumably due to toxic hepatitis, in Northwest India. *Gastroenterology* 1977;72:488-94.
16. Russell RM, Boyer JL, Bagheri SA, y col: Hepatic injury from chronic hypervitaminosis A resulting in portal hypertension and ascitis. *N Engl J Med* 1974;291:435-40.
17. Meachman GL, Tilotson FW, Heinle RW: Liver damage after prolonged urethane therapy. *Am J Clin Pathol* 1952;22:22-7.
18. Burkhardt A, Kloppel G: Unusual obliterative disease of the hepatic veins in an infant. *Virchows Arch(Pathol Anat)*. 1977;375:225-32.

19. Clark PA, Hsia Ye, Huntawin RG: Toxic complications of treatment with 6-mercaptopurine: two cases with hepatic necrosis and intestinal ulceration. *Br Med J* 1960;1:193-5.
20. Houghton AN, Shafi N, Rickles FR: Acute hepatic vein thrombosis occurring during therapy for Hodgkins's disease: a case report. *Cancer* 1979;44:2324-9.
21. McDonald GB, Shulman HM, Sullivan KM, y col: Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. Part I. *Gastroenterology* 1986;90:460-77.
22. Katska DA, Saul SH, Jorkasky D, y col: Azathioprine and hepatic veno-occlusive disease in renal transplant patients. *Gastroenterology* 1986;90:446 - 54.
23. Godman ZD, Ishak KG: Occlusive venous lesions in alcoholic liver disease: a study of 200 cases. *Gastroenterology* 1982;83:786-96.
24. Gupta PG, Gupta GD, Sharma ML: Veno-occlusive disease of the liver. *Br Med J* 1963;1:1184.
25. Tandon BN, Tandon HD, Tandon RK, y col: An epidemic of veno-occlusive disease of the liver in central India. *Lancet* 1976;2:271-272.
26. Al-Hasany M, Mohamed AS: Veno-occlusive disease of the liver in Iran. Nine cases occurring in 3 Beduin families. *Arch Dis Child* 1970;45:727.
27. Grases PJ, Baker GS: Veno-occlusive disease of the liver. A case from Venezuela. *Q J Med* 1957;26:291.
28. Stillman AE, Huztable RS, Chusval P, y col: Hepatic veno-occlusive disease due to pirrocolidine poisoning in Arizona. *Gastroenterology* 1977;73:349.

29. Khabbat O, Younos SM, Merzad AA, y col: An outbreak of hepatic veno-occlusive disease in North-Western Afganistan. *Lancet* 1976;2:269-271.
30. Etzioni A, Genderly A, Rosenthal E, y col: Defective humoral and cellular immune functions associated with veno-occlusive disease of the liver. *J Pediatr* 1987; 10: 549-554.
31. Woods WG, Dickner LP, Nesbit ME, y col: Fatal veno-occlusive disease of the liver following high dose chemotherapy irradiation and bone marrow transplantation. *Am J Med* 1980;68:285-90.
32. Bras G, Brandt KH: Vascular disorders. En : McSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ: *Pathology of the liver*. Quinta edición. Edimburgo:Churchill Livingstone, 1979:315-314.
33. Aguilar CA, Zolla: *Plantas toxicas de México*. Primera edición. México D.F: Instituto Mexicano del Seguro Social, 1982;65-68, 188-189.
34. Brocks SEH, Miller CG, McKenzie M, y col: Acute-veno-occlusive disease of the liver. *Arch Pathol* 1970;89:807-820.
35. Stirling GA, Bras G, Urcuhart AE: The early lesions in veno-occlusive disease of the liver. *Arch Dis Chil* 1962;37:535-538.
36. Bras G, Barry MD, György P: Plants as etiological factor in veno-occlusive disease of the liver. *Lancet* 1957;1:960-962.
37. Sherlock S: *Disease of the liver and biliary system*. Séptima edición. Oxford, Gran Bretaña: Blackwell Scientific Publication 1985; 323-324.