

As principais alterações Histopatológicas No Sistema Nervoso Central do *Kernicterus*

Ana Sanches Prazeres¹

Laura Artioli de M. e Souza¹

Mayara de Moura R. Teixeira¹

Profa. Dra. Maria das Graças Fernandes Sales²

Resumo: O presente trabalho visa apresentar os principais achados histopatológicos derivados dos *Kernicterus*, obtidos a partir de estudos sobre lâminas de tecido encefálico, enfatizando a investigação das alterações em cerebelo, hipocampo e gânglios da base, assim como as mudanças neuronais, gliais e vasculares. Foi realizada uma revisão sistemática dos artigos e estudos que fizeram análises histopatológicas de estruturas do Sistema Nervoso Central no *Kernicterus*. Para tal, foram utilizadas bases de dados online, dentre elas, Scielo e Pubmed, e revistas científicas, sem restrições de idioma e período. Na pesquisa foram utilizadas várias combinações dos descritores: “*Kernicterus*”, “hiperbilirrubinemia neonatal”, “encefalopatia bilirrubínica”, “histologia *kernicterus*”.

Abstract: The present work aims to present the main hystopathological findings derived from *Kernicterus*, obtained from other studies on brain tissue blades, emphasizing the investigation on cerebellum, hippocampus and basal ganglia alterations, as well as modifications in neurons. Glial cells and vascularization. A systematic review was performed about papers and articles, which analyzed hystopathological structures of the Central Nervous System on *Kernicterus*. For such, online data bases were used, among them, Scielo and Pubmed, and scientific journals, without any language and time restriction. On the research, various combinations of key-words were used: “*Kernicterus*”, “neonatal hyperbilirubinemia”, “bilirubin encephalopathy”, “*kernicterus* histology”.

Introdução

A icterícia grave neonatal é a causa mais comum de morbidade na primeira semana de vida, afetando 60-80% dos neonatos mundialmente (BURKE *et al*, 2009). *Kernicterus* é definido como depósito do pigmento bilirrubina nos núcleos basais do sistema nervoso central, observado em cortes anatomopatológicos de neonatos falecidos com hiperbilirrubinemia severa (WATCHKO, 2006). A palavra foi formada a partir do alemão KERN, “núcleo, caroço”, mais o Latim ICTERUS, “icterícia”. Constitui-se por alterações cognitivas, de linguagem, auditivas, visuais, comportamentais e no desenvolvimento neurológico.

Dos 4 milhões de recém-nascidos por ano nos Estados Unidos, mais de 3.5 milhões nascem com 35 ou mais semanas de gestação. A maioria desses nascimentos tem desfechos benignos com pouco ou nenhum comprometimento clínico e neurológico durante o primeiro ano de vida. No entanto, quase todos os recém-nascidos saudáveis tem algum grau de hiperbilirrubinemia e mais de 60% desenvolvem icterícia na primeira semana de vida. O acúmulo de bilirrubina pode-se dar dentro de horas depois do parto, e o atraso na capacidade fisiológica de eliminar tal pigmento é evidenciado em recém-nascidos prematuros e naqueles com pouco consumo de leite materno e com alguma infecção intercorrente (BUTHANI *et al*, 2007).

A implementação do diagnóstico pré-natal, de medidas preventivas e a utilização de fototerapia e exsanguinotransfusão reduziram de forma importante a encefalopatia bilirrubínica em recém-nascidos a termo (JAMA, 2001). Portanto, é fundamental o reconhecimento dos fatores

¹ Graduanda do 4º ano do curso de Medicina da EMSM.

² Professora da disciplina Morfologia Funcional II do curso de Medicina da EMSM.

de risco epidemiológicos e outras variáveis, como a idade gestacional, idade pós-natal, peso ao nascimento e valor da bilirrubina total. São também de notável importância a busca de icterícia durante a internação, nas primeiras 48 horas de alta e o incentivo ao aleitamento materno, para assegurar uma adequada hidratação e alimentação (MACEDO *et al*, 2012).

Casos de disfunção neurológica induzida por hiperbilirrubinemia são reportados em todo o mundo, sendo a incidência muito difícil de se estabelecer com precisão, já que não é uma patologia de reporte obrigatório e a severidade da hiperbilirrubinemia depende de um julgamento clínico e da necessidade de fototerapia ou exsanguinotransfusão (GAMALIEDIN *et al*, 2011).

O tratamento da hiperbilirrubinemia severa, baseado somente no nível de bilirrubina, tem um valor limitado para prevenir dano neurológico, visto que se desconhece o valor de bilirrubina para produzir dano neurológico e que existem outros fatores biológicos que estariam implicados na patogenia (VANDBORG, 2012). Complicações clínicas como sepse neonatal, desidratação, enfermidades hemolíticas, hipoalbuminemia, acidose metabólica, asfixia neonatal e algumas enfermidades genéticas com transtornos do metabolismo da bilirrubina podem incrementar a vulnerabilidade da neurotoxicidade (HANSEN *et al*, 2011).

A bilirrubina pode ter efeito neuroprotetor ou neurotóxico, de acordo com a sua concentração nos tecidos. Exerce efeito protetor atuando como antioxidante contra radicais livres, especialmente o peroxinitrito (possui grande capacidade de dano tissular), apresentando proteção contra algumas enfermidades crônicas. Por outro lado, em altas concentrações pode produzir dano tissular. De acordo com estudos pré-clínicos, essa molécula tem outras funções imunomoduladoras, atuando tanto sobre linfócitos T e B (MANCUSO *et al*, 2017).

A neurotoxicidade depende das características da imunidade inata do Sistema Nervoso Central (SNC) imaturo do neonato, assim como de uma complexa interação entre o nível e o tempo de exposição do SNC à bilirrubina livre. Dessa forma, a concentração de albumina no neonato e o deslocamento do seu sítio de união à bilirrubina, tem um papel muito importante na fisiopatologia da lesão neurológica (DOCOOD *et al*, 2009).

A fisiopatogênese molecular do dano neuronal provocado pelo depósito de bilirrubina, apesar de não ser totalmente compreendido, provavelmente reflete os efeitos da bilirrubina não conjugada no plasma e/ou membranas mitocondriais e do retículo endoplasmático. Distúrbios na membrana podem levar ao surgimento de exotoxicidade neuronal, falência energética mitocondrial ou concentração aumentada de cálcio intracelular, contribuindo, portanto, para as lesões celulares neuronais. Dentre os efeitos desencadeados pelo aumento do cálcio intracelular estão a ativação de enzimas proteolíticas e mecanismos de apoptose e/ou necrose (WATCHKO, 2006).

A bilirrubina se adere à membrana celular do neurônio produzindo mudanças nas mitocôndrias, estresse oxidativo, falha energética e apoptose celular. Porém as células da glia, incluindo as células do endotélio vascular cerebral, também podem ser afetadas por ativação de citocinas inflamatórias (WATCHKO *et al*, 2013). Pode ocorrer dano à estrutura da membrana das células endoteliais dos capilares, mostrando extravasamento de eritrócitos no espaço extra vascular e edema vasogênico nas regiões vulneráveis ao kernicterus (BRITO *et al*, 2012).

Os mediadores químicos e transportadores na barreira hematoencefálica têm um papel importante na entrada do pigmento nas células do SNC. Em culturas de células, a bilirrubina impede a ramificação neuronal e induz a liberação de citocinas pró-inflamatórias pela micróglia e astrócitos (BRITES, 2012).

Há evidências pré-clínicas, que o pigmento pode ser encontrado em cortes cerebrais de hipocampo, cérebro médio, hipotálamo, cerebelo e medula espinhal. Nessas regiões, pode ser evidenciada eosinofilia de neurônios, característica de células que estão em processo de degeneração, e espongirose (vacuolização) no parênquima cerebral, usualmente associados a depleção de neurônios (PALMELA *et al*, 2015).

No hipocampo, região com maior perda neuronal e vacuolização, há astrogliose significativamente exacerbada. Segundo Palmela *et al*, foi evidenciado também que 16% da falta de cobertura vascular por pericitos acontece no hipocampo. A perda de pericitos, que promovem a sobrevivência tecidual, se dá por conta do estresse e injúria teciduais, comprometendo a interação pericito-astrócito, contribuindo assim para um aumento focal da permeabilidade da barreira hematoencefálica e para a fragilidade de áreas do cérebro específicas durante o desenvolvimento (BRAUN *et al*, 2007; PALMELA *et al*, 2015).

O córtex temporal exibe alto número de astrócitos e intensidade venosa. De acordo com Palmela *et al*, a observação de um aumento de 41% da área de colágeno nas veias do córtex temporal, mas não em outras regiões, pode estar relacionada a mecanismos adaptativos e de defesa que essa região desenvolve contra as injúrias induzidas pela bilirrubina. O aumento da espessura da membrana basal observada no córtex temporal também sugere que esta é menos submetida à permeabilidade da bilirrubina (PALMELA *et al*, 2015).

Resultados

No estudo de Pamela *et al*., foram observados o cerebelo, hipocampo e os gânglios da base de 03 crianças com *kernicterus*, corados com Hematoxilina-Eosina. Notou-se neurônios eosinofílicos, que é uma característica da degeneração destas células. Estes neurônios foram observados mais no hipocampo, mas também estiveram evidentes no cerebelo e nos gânglios da base, mas não no córtex temporal (PALMELA *et al*, 2015).

Outro efeito comum foi o aumento de lesão espongiiforme do parênquima cerebral, ligado a uma depleção dos neurônios, mais evidente no hipocampo e não vista no córtex temporal. Esta injúria pode ser resultado do acúmulo de bilirrubina no citoplasma, uma vez que não foi observada no córtex temporal, o qual não é suscetível ao *kernicterus* ou não esteve presente no controle.

A bilirrubina pode originar a significativa redução de 34% da extensão da camada germinativa do córtex cerebelar, não apresentando mudanças na camada molecular, nem na camada das células de Purkinje e nem na camada granulosa interna.

Curiosamente, uma redução no número de neurônios por campo foi notada nos neurônios de Purkinje do córtex cerebelar (24%, Figura 1), mas ainda mais evidente nos neurônios do núcleo dentado (65%, Figura 2), quando comparado com as amostras controle. Os neurônios cerebelares não revelaram nenhuma alteração no tamanho celular.

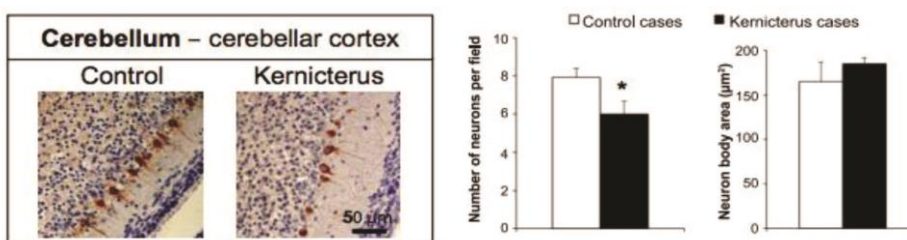


Figura 1 - Alterações neuronais no parênquima cerebral dos casos de kernicterus. A imunomarcagem para neurônios e neurofilamentos, revelou: uma redução na espessura da camada germinativa externa, sem alterações na camada molecular, camada de células de Purkinje e camada granular interna do córtex cerebelar.

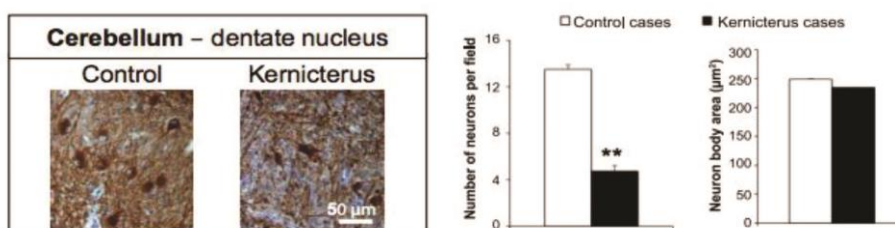


Figura 2 - Alterações neuronais no parênquima cerebral dos casos de kernicterus. A imunomarcção para neurônios e neurofilamentos, revelou: uma redução no número de neurônios no núcleo denteado do cerebelo, sem alterações na área do corpo celular.

De acordo com os achados histopatológicos representado na figura 1, a perda neuronal foi particularmente manifestada na terceira camada do corno de Amon (CA3, hipocampo) (Figura 3), que além da diminuição de 73% na densidade neuronal, também apresentou alterações celulares no que tange ao tamanho dos corpos celulares, revelando uma diminuição de 51% nas amostras das crianças que desenvolveram kernicterus.

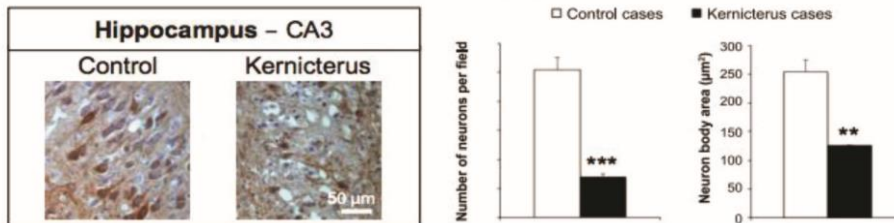


Figura 3 - Alterações neuronais no parênquima cerebral dos casos de kernicterus. A imunomarcção para neurônios e neurofilamentos, revelou: uma redução tanto no número quanto na área do corpo dos neurônios presentes na terceira camada do corno de Amon (CA3) do hipocampo.

Uma redução significativa de 62% da densidade neuronal e de 39% na dimensão do corpo celular foi similarmente observado na região do globo pálido dos gânglios da base (Figura 4), quando comparados aos controles pareados.

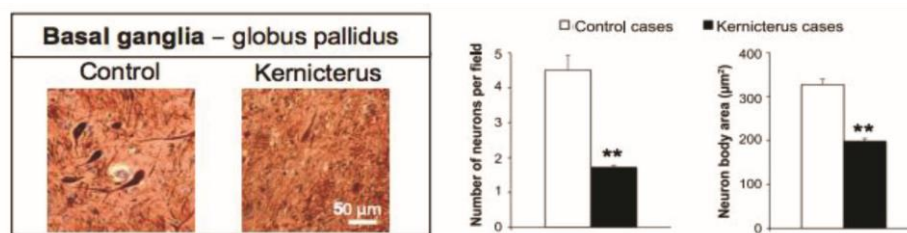


Figura 4 - Alterações neuronais no parênquima cerebral dos casos de kernicterus. A imunomarcção para neurônios e neurofilamentos, revelou: uma redução no número e na área do corpo celular dos neurônios presentes na região do globo pálido dos gânglios da base.

A astrogliose foi observada em modelos experimentais de hiperbilirrubinemia e em casos de kernicterus. Assim sendo, foi encontrado um aumento no número de astrócitos em amostras de autópsias, nos casos de kernicterus.

Nas crianças que desenvolveram a encefalopatia da bilirrubina, a astrogliose estava significativamente aumentada apenas no hipocampo (76%, Figura 5), isto é, região com grande perda neuronal e vacuolização. Por outro lado, é interessante ressaltar que a região que apresenta a maior densidade astrocitária, nos casos de controle, é o córtex temporal (Tabela 1), que é conhecido pela menor suscetibilidade à deposição de bilirrubina, como mencionado acima.

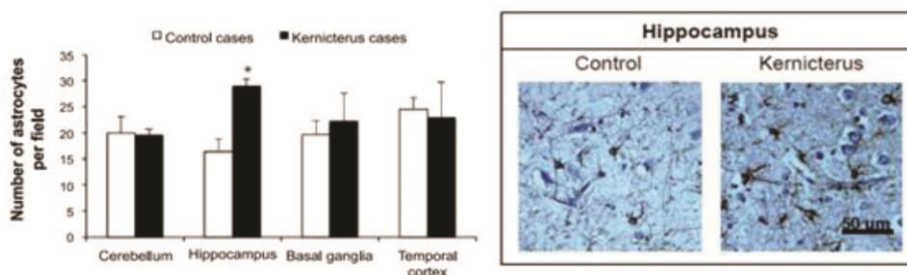


Figura 5 - Alterações no número de astrócitos e na cobertura vascular do pericito no parênquima cerebral dos casos de kernicterus. Imunocoloração para astrócitos e proteína ácida fibrilar glial, mostrou uma elevação no número destas células gliais no hipocampo dos casos de kernicterus.

Tabela 1 - Perfis neuronais, astrogliais e vasculares de diferentes regiões cerebrais no cérebro não ictérico.

Indicadores	Cerebelo	Hipocampo	Gânglios da Base	Córtex Temporal
Densidade neuronal (Número de neurônios por campo)	8 ⁺ /13 ^v	49 ^{#f}	5 ^s	-
Área do corpo da célula neuronal (µm ²)	171 ⁺ /243 ^v	265 ^f	327 ^{#s}	-
Densidade dos astrócitos (Número de astrócitos por campo)	20	16	20	24 ^{&}
Cobertura vascular do pericito (intensidade / µm ² da parede do vaso)	170	154	158	172
Imunorreatividade da membrana basal em vasos intermediários (intensidade / µm ² da parede do vaso)	186	155	166	181 ^{&}
Área da membrana basal em pequenos vasos (µm ²)	53 [*]	40	43	38
Densidade do vaso (número de vasos / mm ²)	86	68	74	48 ^{**}
Vasos de pequeno calibre (%)	13 [*]	49	35	46
Caveolin-1 (intensidade / µm ² da parede do vaso)	178	168	210	209

A análise imunohistoquímica foi realizada para avaliar neurônios (neurofilamentos), astrócitos (proteína ácida fibrilar glial), pericitos (α -actina do músculo liso), membrana basal (colágeno IV), vasos (cluster de diferenciação 34) e caveolae (caveolin-1). * $P < 0,05$ e ** $P < 0,01$ vs todas as outras regiões; # $P < 0,05$ vs Cerebelo; & $P < 0,05$ vs Hipocampo; +Córtex Cerebelar; ^vNúcleo dentado; ^fCorno de Amon; ^sGlobo pálido.

No estudo de Turkel *et al.*, foram avaliadas 58 crianças, sendo 32 com kernicterus e 26 casos controle. Foram coradas com Hematoxilina-Eosina secções do córtex cerebral, região subcortical, substância branca profunda, periventricular, substância branca, matriz germinativa, cerebelo, núcleo dentado, gânglios da base, tálamo, subtálamo, núcleos olivares inferiores, núcleos adjacentes ao assoalho do quarto ventrículo, hipocampo, mesencéfalo, ponte, medula, medula espinhal e as meninges (TURKEL *et al.*, 1982).

Múltiplas características histológicas foram comparadas entre os kernicterus e o grupo dos não-kernicterus, incluindo degeneração neuronal (amarelo coloração, eosinofilia, cromatólise, picnose), neuronofagia, inflamação aguda e crônica, necrose, infarto, hemorragia, desmielinização, astrocitose, gliose e mudança esponjosa. Após todas as amostras terem sido examinadas, os resultados foram tabelados (Tabela 2).

Na revisão histológica, as secções do cérebro de ambos os grupos mostraram uma variedade de anormalidades. A anormalidade mais comum no grupo kernicterus foi a mudança esponjosa, caracterizada por uma aparência vacuolada do parênquima, com edema. Os neurônios, na área das alterações esponjosas, não tiveram alterações.

A necrose neuronal focal, ou de áreas maiores, ou de infarto coagulativo, não diferiram entre os dois grupos. A gliose foi significativamente mais comum no grupo com kernicterus e foi mais achada nas crianças que viveram mais. Áreas de desmielinização foram mais frequentemente vistas em secções de cérebros com kernicterus do que em secções de cérebros de controle. Áreas focais de hemorragia foram vistas similarmente em ambos os grupos.

Tabela 2 – Resultados das amostras do estudo de Turkel *et al.*, 1982.

	Crianças		Cálculos*	
	Kernicterus (n = 32)	Controle (n = 26)	P	Odds Ratios
Mudança esponjosa	30	17	<0005	2.32
Córtex Cerebral	22	6	NS	7.33
Branca Cérebro	11	7	NS	0.79
Córtex Cerebelar	10	5	NS	2.14
Branca Cerebelar	8	2	NS	4.00
Medular	8	0	NS	
Gliose	9	2	<0005	7.24
Cérebro	6	1	NS	4.73
Cerebelo	1	0	NS	
Gânglios da Base	4	0	NS	
Coloração de Bilirrubina	2	1	NS	3.67
Núcleo dentado	2	1	NS	2.18
Mesencéfalo	1	0	NS	
Núcleo Olivares	1	0	NS	
4º Ventrículo	1	0	NS	
Leucomalácia Periventricular	5	4	NS	0.74
Hemorragia				
Matriz Germinal	17	13	NS	1.31
Meninges	12	12	NS	0.20
Necrose	10	8	NS	0.72
Desmielinização	3	0	NS	
Astrocitose	2	4	NS	0.35
Inflamação	2	2	NS	0.28

*Cálculos baseados no número de observação, não no número de pacientes.

Três exemplos típicos das alterações microscópicas do *kernicterus* clássico foram encontradas, mostrando neurônios degenerados no núcleo dentado, nos núcleos olivares inferiores ou mesencéfalo e na substância branca periventricular.

Discussão

Neste trabalho, comparamos resultados de dois estudos abordando a histopatologia dos *kernicterus*, caracterizada principalmente pela impregnação bilirrubínica de componentes do SNC, que traz consigo, fatores determinantes para a lesão neuronal. Apesar da presença de achados em comum, corroborando mutuamente as teses dos dois artigos, é necessário um maior número de estudos de casos de *kernicterus* em humanos para a confirmação, de forma mais segura, dos dados apresentados.

As avaliações do tecido nervoso dos neonatos diferem entre os estudos, nas regiões observadas e no tipo de análise realizada. Turkel *et al.* realizou uma avaliação mais abrangente com coloração por hematoxilina e eosina de dezoito regiões do sistema nervoso central, incluindo córtex, subcórtex e medula cerebral, substância branca periventricular, cerebelo, giro dentado e outras partes do hipocampo, tálamo, núcleo olivar inferior, gânglios da base, núcleos adjacentes a parede do quarto ventrículo, medula espinal, meninges, entre outros (TURKEL *et al.*, 1982).

O estudo de Palmela *et al.*, além da coloração por hematoxilina e eosina, realizou análise imunohistoquímica dos tecidos, para observação de parâmetros neuro-astrocitários-vasculares. Nestes métodos, apenas quatro regiões cerebrais foram analisadas: cerebelo, hipocampo, gânglios da base e córtex temporal. Apesar das diferenças, os artigos se complementam e mostram resultados semelhantes em pontos partilhados, possibilitando nossa comparação (PALMELA *et al.*, 2015).

O principal aspecto em comum no que se refere às lesões provocadas pela hiperbilirrubinemia em neonatos – principalmente à custa de bilirrubina não-conjugada (BNC), que apresenta mais certamente neuroafinidade e neurotoxicidade – é a alteração vacuolar ou esponjiforme (vacuolização) do parênquima. Tanto Palmela *et al.* quanto Turkel *et al.* sinalizam a depleção

neuronal, predominante nos pacientes com *kernicterus*, como uma das mais significativas alterações histológicas. Associada a esta particularidade está a presença invariável de edema (TURKEL *et al.*, 1982 e PALMELA *et al.*, 2015).

O artigo de 2015 de Pamela *et al* ressalta que as principais áreas afetadas por essa alteração são hipocampo, cerebelo e os gânglios da base, constado pela observação de citoplasma alaranjado indicando eosinofilia, característica típica de degradação neuronal. Essas regiões são distintas das apontadas previamente por Turkel *et al.*, que afirma a presença mais significativa de lesões espongiiformes córtex e medula cerebral, seguido então por córtex e medula cerebelar. Em ambos os casos a existências de tais lesões foi menor no grupo controle (TURKEL *et al.*, 1982).

Outro tópico chave foi a constatação de gliose, significativamente mais comum no grupo com hiperbilirrubinemia e *kernicterus*, nos dois trabalhos. Os achados de Turkel *et al.* destacam ainda que pacientes que sobreviveram por mais tempo apresentaram esta característica mais frequentemente. Ambos os artigos apontam para as mesmas áreas sendo como as principais afetadas, cerebelo e gânglios da base, porém Palmela *et al.* também indica o hipocampo como fortemente afetado pela astrogliose (Figura 5), fato não constatado no outro artigo (TURKEL *et al.*, 1982 e PAMELA *et al.*, 2015).

Vale ressaltar a importância da constatação da astrogliose como fator potencialmente decisivo na lesão do sistema nervoso promovida pelos *kernicterus*. Os astrócitos parecem apresentar papel importante na defesa inicial contra a bilirrubina não-conjugada, porém o aumento da densidade de astrócitos, concomitantemente ao decréscimo dos pericitos (também relatado por Palmela *et al.*), aparenta causar fragilidade microvascular na região do hipocampo. Com um detrimento da unidade neurovascular, associado ao comprometimento da membrana basal pela redução de colágeno tipo IV, torna-se compreensível o surgimento do edema através de hiperpermeabilidade vascular (PAMELA *et al.*, 2015).

A alteração espongiiforme do parênquima é exposta por Turkel *et al.* como característica clássica dos *kernicterus*, e uma indicação clara de edema intra ou extracelular, refletindo os danos causados ao sistema nervoso central. Tanto ela quanto a gliose implicariam em degenerações difusas e, dessa forma, aumentariam a predisposição do tecido a deposição de bilirrubina mesmo com concentrações relativamente baixas de BNC (TURKEL *et al.*, 1982).

Considerações Finais

Por mais que sejam evidenciadas alterações similares em ambos trabalhos, ainda restam muitas áreas a serem cobertas por novos estudos a cerca da total extensão dos danos causados pela hiperbilirrubinemia neonatal, condição extremamente comum, porém que se mantém até o presente momento sem completa percepção de pontos fundamentais de sua histopatologia.

Referências Bibliográficas

- BHUTANI, V. K.; JOHNSON, L. H.; MAISELS, M. J.; NEWMAN, T. B.; PHIBBS, C.; STARK, A. R.. ***Kernicterus: epidemiological strategies for the prevention through systems-bases approaches.*** J Perinatol. 2004;24;650-62.
- BRAUN, A.; XU, H.; HU, F.; KOCHERLAKOTA, P.; SIEGEL, D.. ***Paucity of pericytes in germinal matrix vasculature of premature infants.*** J Neurosci 2007; 27: 12012-12024.
- BRITES, D. ***The evolving landscape of neurotoxicity by unconjugated bilirubin: role of glial cells and inflammation.*** Front Pharmacol. 2012;29:88.
- BRITO, M. A.; ZUROLO, E.; PEREIRA, P.; BARROSO, C.; ARONICA, E.. ***Cerebellar axon/myelin loss, angiogenic sprouting, and neuronal increase of vascular endothelial growth factor in a preterm infant with kernicterus.*** J Child Neurol 2012; 27: 615-624.

- DOCOOD, M. J.; MCDONAGH, A. F.; WATCHKO, J. F. **Calculates free bilirubin levels and neurotoxicity.** J Perinatol. 2009;29 Suppl;S14-S19.
- FROM THE CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. ***Kernicterus* in full-term infants-United States, 1994-1998.** JAMA, 2001;286:299-3300.
- HANSEN, T. W. R. **Prevention of neurodevelopmental sequelae of jaundice in the newborn.** Dev Med Child Neurol. 2011;53(Suppl.4);24-28.
- HATTEN, M. E.; HEINTZ, N. **Mechanisms of neural patterning and specification in the developing cerebellum.** AnnuRevNeurosci 1995;18: 385-408. MACEDO, L. G.; CAMPOS, P. M. A. S.; ALVES, C. A. L. **Medical education required for *Kernicterus* risk recognition.** Iran J Pediatr. 2012;22;163-170. MANCUSO, C. **Bilirubin and brain: a pharmacological approach.** Neuro Pharm. 2017;118;113-123.
- NAG, S.; VENUGOPALAN, R.; STEWART, D. J. **Increased caveolin-1 expression precedes decreased expression of occludin and claudin-5 during blood-brain barrier breakdown.** ActaNeuropathol 2007; 114: 459-469.
- PALMELA, I.; PEREIRA, P.; HAYASHI, M.; BRITES, D.; BRITO, M. A. **Histological Findings in the *Kernicterus*-Associated Vulnerable Brain Regions are Linked to Neurodegeneration, Alterations in Astrocyte and Pericyte Distribution, and Vascular Modifications.** International Journal of Pathology and Clinical Research, 2015. Disponível em: <https://clinmedjournals.org/articles/ijpcr/ijpcr-1-003.pdf>. Acesso em 09 de outubro de 2018, às 16h.
- TURKEL. **A Clinical Pathologic Reappraisal of *Kernicterus*.**From the Departments of Pathology and Pediatrics, University of Southern California School of Medicine, Los Angeles County-University of Southern California Medical Center, Los Angeles. Pediatrics, Vol. 69 n° 3. Março, 1982. Disponível em: <https://mega.nz/#!gFVCGIQa!8MHKkzUFjHjpHBzAeOTu7dBj3x70oO5vkQ20DnmKJKA>. Acesso em 09 de outubro de 2018, às 16h.
- VANDBORG, P. K.; HANSEN, B. M.; GREISEN, G.; JEPSEN, M.; EBBSEN, F. **Follow-up of neonates with total serum bilirubin level= 25 mg/dl: a Danish population-based study.** Pediatrics. 2012;130;61-66.
- WATCHKO, J. F. ***Kernicterus* and the molecular mechanism of bilirubin induced CNS injury in newborns.** Neuromolecular Med. 2006;8:513-29.
- WATCHKO, J. F.; TIRIBELLI, C. **Bilirubin- induced neurologic damage- Mechanism and management approaches.** N Engl Med. 2013;369(21);2021-30.