

Clinica de pediatrie din Tirgu Mureş (cond.: prof. dr. Gh. Puskás, doctor-docent, profesor emerit, membru corespondent al Academiei de ştiinţe medicale)

BOLILE EREDITARE ALE RINICHILOR

dr. Gh. Puskás, dr. C. Rusnac

În ultimele decenii, în literatura medicală şi în special în cea pediatrică, se manifestă un interes deosebit pentru bolile ereditare. Aceasta se explică prin faptul că progresele realizate în terapeutică au scăzut simţitor rolul bolilor infecţioase ca factor de morbiditate şi mortalitate infantilă, făcând să crească în aceeaşi măsură importanţa tulburărilor ereditare.

Preocuparea pediatriilor pentru bolile ereditare este pe deplin justificată, marea majoritate a acestor îmbolnăviri manifestându-se la vârsta copilăriei, unele nepermiţând chiar trecerea la vârsta adultă.

Bolile ereditare sînt consecinţa unor mutaţii genice sau aberaţii cromozomiale şi se transmit (se moştenesc) de la ascendenţi la descendenţi după legi bine precizate. Termenul ereditar este deci sinonim cu termenii transmis şi moştenit. Congenital înseamnă prezent la naştere şi nu este sinonim cu ereditar. Malformaţiile sau bolile congenitale pot fi determinate de factori genetici, dar şi de factori extrinseci (de mediu). Termenul familial nu este de asemenea stricto sensu sinonim cu ereditar sau genetic, căci există boli familiale produse de factori negenetici.

Transmiterea caracterelor bolilor ereditare se face după tipul dominant (apar la heterozigoţi) sau recesiv (se exprimă numai la homozigoţi). O boală ereditară depinde însă (în ceea ce priveşte modul de transmitere) şi de felul cromozomului pe care este localizată gena „mutantă“ (dacă este un autozom sau gonozom). Pentru bolile legate de sex se foloseşte astăzi termenul de sex-linked în sinonimie cu X-linked.

Frecvenţa bolilor ereditare este, în general, mare. Pentru a da un singur exemplu amintim că în 1967, Mc Kusick (cit. de 4) menţiona la om 837 de boli autozomale dominante, 531 de boli autozomale recesive şi 119 boli ereditare X-linked. În cadrul patologiei ereditare, rinichii figurează cu o listă de afecţiuni numărînd cîteva zeci de entităţi, a căror frecvenţă — în raport cu ansamblul bolilor renale ale copilăriei — este de 14% (2).

Eredopatiile renale sînt deci boli relativ frecvente, cu mare polimorfism clinic şi biologic, interesînd diverse zone ale nefronului. Cu toate că natura familială a unor nefropatii a fost evidenţiată încă în secolul trecut (*Von Samelsohn*, 1874) (cit. de 2), precizări mai importante au fost aduse de-abia în ultimii 30 de ani. În această perioadă s-a acumulat un volum enorm de observaţii clinice, studii genetice, date anatomice, fiziopatologice şi enzimologice, încît orientarea în acest domeniu de patologie a devenit dificilă chiar şi pentru un clinician cu experienţă.

Referatul de faţă urmăreşte să pună la îndemina pediatriilor un material sistematizat, cuprinzînd datele esenţiale necesare recunoaşterii nefropatiilor ereditare.

Înainte de a trece însă la clasificarea şi descrierea acestora, trebuie să precizăm că se exclud din rîndul bolilor ereditare ale rinichilor atît embriofetopatiile renourinare (boli dobîndite) cit şi anomaliile renale şi ale căilor excretore intil-

nte în cursul aberațiilor cromozomiale. Din prima categorie de afecțiuni fac parte hipo- și displaziile congenitale ale rinichilor ca și uropatiile malformative, avînd uneori un caracter familial. În cea de a doua categorie se includ anomaliile renale (agenezii, rinichi în potcoavă etc.) și malformațiile căilor urinare (hidronefroza, megaureter etc.) întîlnite în cazurile de sindrom Turner și trizomiile 18 sau 13-15.

Clasificarea nefropatiilor ereditare propriu-zise cuprinde după *Royer și colab.* (10) cinci grupe de afecțiuni:

- I. Bolile chistice ereditare ale rinichilor.
- II. Nefropatiile ereditare evoluînd spre insuficiență renală globală.
- III. Sindroamele nefrotice ereditare.
- IV. Tubulopatiile ereditare primitive.
- V. Nefropatiile secundare bolilor ereditare ale metabolismului.

I. Bolile chistice ereditare

Polichistozele renale ereditare la copil sînt la ora actuală împărțite — după criteriile cronologice, clinice și evolutive — în două grupe:

1. Boala polichistică a nou-născutului (tip infantil) are o frecvență de 0,7 la 10 000 nașteri. Ea antrenează întotdeauna moartea prin insuficiență renală, fie la naștere, fie după cîteva ore sau zile. În literatură sînt consemnate însă și cazuri cu supraviețuire pînă la 2 ani și jumătate (10). Anatomopatologic, la chisturile renale variabile ca număr, dimensiuni și localizare, se asociază uneori și dilatații chistice hepatice, pancreatice, tiroidiene etc. Modul de transmitere a bolii pare să fie recesiv-automomal.

2. Maladia polichistică a copilului (tip juvenil), mult mai rară, este dominată pe plan clinic și evolutiv de atingerea hepatică (5). Aceasta se prezintă ca o fibroadenomatoză a căilor biliare intrahepatice cu sindrom de hipertensiune portală. Chisturile renale constante, rămîn însă latente din punct de vedere clinic, fără manifestări de insuficiență renală. Boala se transmite după modul recesiv-automomal.

Cît privește legătura dintre aceste două forme, se pare că ele reprezintă varietăți diferite ale aceleiași entități, tipul infantil nu ar fi decît forma letală precoce a tipului juvenil. În condițiile în care proporția de parenchim renal normal este mare la nou-născut și permite supraviețuirea, atunci atingerea hepatică trece pe primul plan și domină tabloul clinic (19).

Pe lângă cele două varietăți ale bolii chistice renale și făcînd parte din aceeași categorie, se mai pot incrimina ca avînd o natură ereditară încă 4 tipuri de afecțiuni: maladia chistică a piramelor renale întîlnită la copil și adult, avînd un mod de transmitere dominant; focomatozele asociate cu chisturi renale unice sau multiple fără expresie clinică și uneori cu tumori renale; sindromul hepatocerebrorenal (descriș în 1964 de *Bowen și colab.*), constînd din anomalii craniofaciale, hipotonie severă cu absența reflexului Moro, hepatomegalia cu icter și chisturi ale cortexului renal, cu evoluție letală în cîteva zile sau săptămîni; în sfîrșit, boala microchistică a rinichilor reprezentînd cea mai frecventă varietate anatomică a sindromului nefrotic congenital (10).

II. Nefropatiile ereditare cu evoluție spre uremia cronică

1. Sindromul Alport se caracterizează prin asocierea: surditate, nefropatie și uneori leziuni oculare. Din punct de vedere genetic este vorba, fie de o singură genă pleiotropă cu transmitere dominant-automomală, fie de două gene purtătoare a cîte unei tare (surditate și respectiv nefrită) cu mod de transmitere diferit (dominant pentru tara renală și recesiv sex-linked pentru cea auditivă). Există și o a treia ipoteză, care pare cea mai plauzibilă: ipoteza poligeniei (polimeriei). Nefro-

patia se manifestă prin hematurie macro- sau microscopică, leucociturie, cilindriurie și proteinurie. Anatomopatologic leziunile sînt nespecifice, iar evoluția este gravă la sexul masculin (ca o glomerulonefrită cronică cu hiperazotemie și hipertensiune arterială) și relativ benignă la sexul feminin. Surditatea este de tip neurogen. Leziunile oculare sînt inconstante: miopie, cataractă, retinită pigmentară.

2. Nefronoftizia ereditară izolată de *Fanconi* și colab. în 1951 oferă un aspect clinic și evolutiv particular. Boala debutează între 2 și 7 ani cu polidipsie și poliurie hipotonă, la care se asociază apoi o anemie moderată normo- sau hipocromă și insuficiență statură-ponderală. Convulsiile pot fi prezente de la început, în schimb tensiunea arterială este normală pînă în stadiile tardive de evoluție. Singura anomalie funcțională la debut este afectarea puterii de concentrare a urinei, mai tîrziu apărînd hiperazotemia și alte semne ale insuficienței renale care conduc la moarte între 12 și 16 ani. Anatomopatologic, rinichii sînt mici de volum, cu alterații difuze, în principal tubulare și interstițiale. Glomerulii la început normali sînt progresiv prinși de fibroză și hialinoză. Din punct de vedere genetic, nefronoftizia a fost descrisă ca o boală familială și mod de transmitere recesiv-automomal. În realitate, sînt posibile și forme sporadice de boală în care s-ar putea încadra unele nefropatii tubulointerstițiale cronice idiopatice (7).

În afara sindromului Alport și a nefronoftiziei se mai încadrează în acest capitol cazurile de insuficiență renală globală, ce pot să apară în cursul evoluției unor boli ereditare precum: acroosteoliza esențială, onicoosteodisplazia, distrofia toracică asfixiantă și lipodistrofia parțială. În toate aceste afecțiuni se întîlnesc leziuni renale importante de tip glomerulonefrită sau pielonefrită cronică ce antrenează o insuficiență renală globală cu sfîrșit letal.

III. Sindroamele nefrotice ereditare

Natura familială — chiar dacă nu ereditară în toate cazurile — a unor sindroame nefrotice este certă (14). După data debutului afecțiunii se pot distinge nefroze familiale precoce și nefroze familiale tardive.

1. Nefrozele familiale precoce survin în cursul primului an de viață. În literatură există circa 200 de publicații, dintre care aproape jumătate au fost studiate în Finlanda de către *Norio* (13). Pe baza unei anchete genetice minuțioase, acest autor ajunge la concluzia că așa-numita nefroză congenitală este de fapt ereditară și se transmite după modul recesiv automomal. În această formă de boală nu există o predominanță de sex ca în nefroza familială tardivă sau cea idiopatică, în schimb consanguinitatea este foarte frecventă. Evoluția este constant mortală — fără răspuns la tratament — iar leziunile anatomice ale rinichilor sînt variate; cel mai des se observă aspectul de „boală microchistică”, apoi de hialinoză intercapilară. Nu lipsesc însă nici leziunile glomerulare minime.

2. Nefrozele familiale tardive debutează între 1 și 5 ani, dar ele pot să apară și mai tîrziu, pînă la 15 ani. Simptomatologia este similară celei din sindromul nefrotic idiopatic, iar examenul anatomic arată mai frecvent leziuni de glomerulonefrită proliferativă și hialinizantă. Aceasta explică răspunsul mai slab la corticoterapie și în general prognosticul rezervat. Natura ereditară a acestor nefroze este posibilă, dar nu certă. Numeroase argumente pledează indiscutabil în favoarea acestei ipoteze și a modului de transmitere recesiv-automomal (11).

Pe lângă aceste două forme de nefroze, pot să mai apară sindroame nefrotice în evoluția unor boli ereditare cunoscute, ca de pildă sindromul Alport, drepanocitoza, hiperprolinemia și boala periodică mediteraneană. Aceasta din urmă se întîlnește la evrei și armeni, transmișîndu-se ca un caracter recesiv-automomal sau incomplet dominant, complicîndu-se adesea cu proteinurie abundentă și hematurie, legate de o nefropatie amiloidă.

IV. Tubulopatiile ereditare primitive

1. Diabetul insipid pitresinorezistent se manifestă de la naștere sau după în-lărcare cu sete excesivă, febră, anorexie, vărsături și constipație, hipotrofie staturponderală și accidente acute de deshidratare, uneori mortale. Poliuria este considerabilă, iar densitatea urinară oscilează între 1001 și 1008. Alte examene renale sînt normale. Natriemia depășește 160 mEq/l, iar cloremia 120 mEq/l. La copilul mai mare boala se limitează la sete, poliurie și încetinirea creșterii. Se admite în general că aceste tulburări se transmit după tipul incomplet recesiv legat de sex, apărînd la băieți. Fetele transmițătoare pot fi normale sau prezintă uneori o tulburare minimă de concentrare a urinei, mai rar o poliurie manifestă. Tratamentul reclamă regim hiposodat și hipoclorurat, aport hidric crescut, administrare de diuretice clorotiazidice.

2. Glicozuria normoglicemică ereditară (diabetul renal). Glicozuria este uneori intermitentă (postprandială), alteori continuă, însumînd 5 pînă la 30 de g/zi, dar putînd ajunge și pînă la 100 g/zi; nu este însoțită de hiperglicemie. Cînd glicozuria este accentuată antrenează poliuria osmotică, urmată de polidipsie. Patogenic este probabilă existența a două varietăți: diabetul renal propriu-zis în care sînt tulburate sistemele de transport tubular al glucozei și în care capacitatea maximală de reabsorbție a glucozei ($T_m G$) este scăzută și pseudodiabetul renal în care tulburarea este consecința unei dispersii excesive a activității glomerulotubulare normale ($T_m G$ este normală sau puțin scăzută).

3. Hipokaliemia cronică familială cu hiperkaliurie. Boala debutează în prima copilărie, caracterizîndu-se prin: poliurie cu polidipsie, anorexie, vărsături, constipație sau diaree, hipotrofie staturponderală, uneori crize de tetanie sau paralizii hipokaliemice. Biologic se constată hipokaliemie foarte accentuată, kaliurie crescută, hiponatremie moderată, alcaloză hipocloremică în 50% din cazuri. Calcemia este crescută la 1/3 din cazuri, iar calciuria este normală sau crescută. Lipidele serice sînt uneori crescute. Funcțiile renale sînt normale, cu excepția puterii de concentrare a urinei, care este foarte scăzută. Anatomopatologic s-a observat hipertrofia aparatului juxtaglomerular. Modul de transmitere a bolii evocă un caracter recesiv-autozomal.

4. Diabetul renal cu litiază urinară

a) Cistinuria. Boala se manifestă fie ca cistinurie asociată cu lizinurie, argininurie, orniturie fie, mai frecvent, ca litiază cistică (65% din cazuri). Excreția de cistină atinge 0.5—1 g zi (normal 10—20 mg/zi) și se poate pune în evidență prin reacțiile Brand sau Sullivan, iar litiaza se recunoaște radiologic (calculi opaci care mulează bazinetul). Coexistă hematuria și infecția urinară. Patogenic s-a vorbit mai înainte de un defect de reabsorbție tubulară; mai nou se admite asocierea tulburării renale cu tulburarea absorbției intestinale a cistinei și a celorlalți aminoacizi baziici. Din punct de vedere genetic există două varietăți de boală: cu ereditate recesiv-autozomală și cu ereditate incomplet recesivă. Tratamentul medical comportă reducerea aportului acizilor aminați sulfurați din alimentație, lichide în cantitate mare, bicarbonat de sodiu pentru alcalinizarea urinei, substanțe chelatoare pentru reducerea excreției de cistină. În caz de litiază se practică intervenție chirurgicală.

b) Glicinuria ereditară evoluează fără hiperglicinemie și cu litiază urinară recidivantă (calculi de oxalat de calciu cu 0,5 g% glicină). Patogenic este vorba de un defect de reabsorbție tubulară cu transmitere dominantă.

c) Xantinuria se caracterizează prin nivelul scăzut al acidului uric în sînge și posibilitatea formării de calculi xantini în căile urinare. Patogenic, boala ține de absența activității xantinoxidazei pentru xantină, demonstrată prin biopsie jejunală.

5. Sindromul de Toni-Debré-Fanconi idiopatic este o tubulopatie complexă, caracterizată prin nanism, rahitism vitamino-rezistent, alterarea stării generale și un diabet glucofosfoaminat cu poliurie, acidoză și proteinurie. La copil, acest sin-

drom apare mai rar în forma sa idiopatică cit mai ales secundar unei cistinoze. Modul de transmitere este recesiv-autozomal. Tratamentul cu vitamina D în doze mari influențează favorabil leziunile rahitice osoase, dar nu și creșterea pondero-saturală.

6. Sindromul Lowe este o boală ereditară recesivă sex-linked (afectează nu mai sexul masculin). Nu poate fi însă exclusă nici posibilitatea transmiterii dominante autozomale cu limitare de sex. Aspectul copiilor este evocator. Ei sînt blonzi, palizi, distrofici, cu desen venos superficial evident, cu semne minore de rahitism, scafocefalie, ochi profund infundați în orbite. Definitorii pentru diagnostic sînt însă întîrzieră psihomotorie considerabilă (hipotonie, areflexie, hiperlaxitate articulară) și semnele oculare (cataractă constantă, glaucom în 1/2 din cazuri și nistagmus secundar). Radiologic: osteoporoză generalizată. Biologic: aminoacidurie, acidoză, perturbări ale metabolismului calciu-fosfor, proteinurie, glicozurie rară. Patogenic, tulburarea primitivă pare să fie o diminuare a reabsorbției bicarbonaților, deficiența de amoniogeneză și de acidogeneză fiind secundare. Anatomopatologic, leziunile renale predomină net la nivelul tubilor (dilatării sau atrofii). Tratamentul este simptomatic: alcalinizante, vitamina D, abordarea chirurgicală a cataractei sau a glaucomului.

7. Acidoză tubulară cronică. Boala debutează în primii ani de viață și se traduce printr-o sete intensă cu poliurie, accidente de deshidratate, vărsături și constipație, rămînere în urmă a creșterii, paralizii periodice cu hipokaliemie. Radiologic se observă osteoporoză, rahitism și adesea litiază renală. În sînge se constată acidoză, hipercloremie, hipokaliemie și normocalcemie, iar în urină, hiper calciurie, hiperkaliurie, proteinurie și izostenurie. Afecțiunea are o evoluție cronică spre insuficiența renală globală. Patogenic, tulburarea primitivă rezidă în incapacitatea rinichiului de a excreta ionii de H, eliminarea excesivă a bicarbonatului și deficiența de amoniogeneză fiind secundare. Tratamentul alcalinizant dă rezultate bune înainte constituirii nefrocalcinozei, de asemenea și regimul fără clor. Adjuvant se adaugă vitamina D și calciu.

8. Pseudohipoparatiroidismul. Diagnosticul pozitiv se bazează pe următoarele semne clinice și de laborator: talie mică, obezitate, față rotundă, debilitate mentală, anomalii ale fanerelor, opacități ale cristalinului, calcifieri ectopice, absența tetaniei și hipocalcemia. Genetic se notează predominanța netă la sexul feminin. Aproape jumătate din cazuri sînt familiale.

9. Hiper calciuria idiopatică. În acest caz este vorba de un diabet renal calcic, prin deficit enzimatic al tubului renal proximal.

V. Nefropatiile secundare bolilor ereditare ale metabolismului

1. Metabolismul glucidic. În galactozemie și în intoleranța ereditară la fructoză se notează, pe lîngă hiperaminoacidurie și meliturie, o proteinurie și uneori semne de acidoză tubulară cu hipokaliemie.

Semnele unei tubulopatii complexe au fost găsite de asemenea în unele cazuri particulare de glicogenoză hepatorenală, în care nu se recunoaște vreun deficit enzimatic dintre cele identificate pînă în prezent (tipul Fanconi-Bickel). Toate aceste afecțiuni se transmit recesiv-autozomal.

2. Boala Wilson este o teaurismoză cuprică în care, la tulburările hepatice (icter, ciroză), nervoase (tremurături, convulsii) și oculare (cataractă, inelul verde pericornean al lui Kayser-Fleischer) se asociază unele semne renale (mai frecvent hiperaminoacidurie, mai rar acidoză tubulară proteinurie, glicozurie). Această boală se transmite după modul recesiv-autozomal.

3. Cistinoza este la copil cauza principală a sindromului de Toni-Debré-Fanconi. Fotofobia este un semn evocator, iar prezența cristalelor de cistină în corneea la lampa cu fantă precizează diagnosticul. Tulburările digestive domină tabloul sete, anorexie, vărsături, constipație. Nanismul este foarte accentuat. Există hepato-

splenomegalie și semne clinice de rahitism. Biologic: hiperaminoacidurie generalizată, acidoză hipercloremică, poliurie, glicozurie, proteinurie. Patogenic, nefropatia (tubulopatia predominant proximală) și teaurismoza cistică au raporturi neclare, dar leziunile renale pot explica cea mai mare parte a tulburărilor. Modul de transmitere este recesiv-automomal, iar evoluția gravă (letală după 2 până la 6—8 ani). Tratamentul comportă lichide din abundență, alcaline, vitamină D, hormoni anabolizanți, penicilamină sau BAL.

4. Tirozinuria este o boală ereditară recesivă automomală, având ca mecanism patogenic deficitul în p-OH-fenilpiruvic-oxidază. Debutul este precoce cu tulburări digestive, ficat mare și dur, splenomegalie, ascită. Biochimic, există hipertirozinemie moderată cu tirozinurie considerabilă și hiperaminoacidurie generalizată. Evoluția este gravă în câteva luni. Anatomopatologic: ciroză hepatică nodulară și leziuni tubulare renale.

5. Oxaloză primară se manifestă clinic cu poliurie, hematurie și piurie recidivantă, iar biochimic cu acidoză hipercloremică. Urina este acidă și conține albumină, leucocite și abundent oxalat de calciu. Prin sedimentarea cristalelor de oxalat de calciu se produce nefrolitiază, iar prin depunerea în parenchimul renal, nefrocalcinoză. Evoluția este variabilă, cel mai adesea spre insuficiența renală. Transmiterea bolii se face după modul recesiv-automomal.

6. Hiperuricemia ereditară a copilului se asociază cu o nefrită interstițială cu sau fără litiază, cu o coreoatotoză și arierație mentală și cu o anemie macrocitară. Anomalia enzimatică pare a fi un deficit de hipoxantin-guanin-fosfo-riboziltransferază. Modul de transmitere este recesiv, legat de sex.

7. Drepanocitoza se însoțește uneori de hematurii izolate și tulburarea funcției de concentrare a urinei, fără modificarea funcției de diluție. Boala se transmite ca un caracter recesiv-automomal.

8. Angiokeratoza difuză (boala Fabry) include în simptomatologia sa și tulburări renale (edeme, proteinurie, hematurie, insuficiență glomerulară). Boala este o eroare înăscută a metabolismului glicosfingolipidic cu manifestări polimorfe: cutanate (elemente angiomatoase reliefate, cu scuamă cheratozică), neurologice (algii, parestezii, convulsii), digestive (dureri abdominale), cardiace (hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă). Anatomopatologic, teaurismoza afectează pereții vaselor, musculatura netedă, miocardul, glomerulii și sistemul nervos autonom. Transmiterea sugerează un caracter incomplet recesiv legat de sex.

9. În sfârșit, leziuni renale fără traducere clinică se găsesc frecvent în boala Niemann-Pick, în gargoilism și în lipidoza neuroviscerală familială (boala Landing).

Înceind această sumară trecere în revistă a nefropatiilor ereditare la copil, nu putem să nu subliniem încă o dată frecvența crescută și marea diversitate a afecțiunilor cuprinse în acest capitol, ca și importanța lor pentru patologia umană în general și cea infantilă în special.

Pe măsură ce mijloacele diagnostice paraclinice, citogenetice, biochimice, anatomopatologice etc., se îmbunătățesc, se descriu noi sindroame nosologice și se acumulează date de patogenie care înlesnesc o mai bună interpretare a lor. Totuși, persistă încă numeroase lacune în cunoștințele pe care le avem în acest domeniu. Clasificarea bolilor renale ereditare întâmpină unele dificultăți, iar tratamentul, chiar dacă nu este atât de inoperant cum s-ar părea, este desigur departe de a ne satisface din punct de vedere curativ. De aceea, singura noastră posibilitate de a scădea frecvența bolilor ereditare, inclusiv a celor renale, este la ora actuală sfatul genetic. Acesta trebuie să fie emis cel dintâi de către pediatru, care trebuie să aibă suficiente cunoștințe atât pentru a recunoaște o boală ereditară, cât și mai ales, pentru a se pronunța în ceea ce privește oportunitatea unei noi sarcini la femeia care a prezentat un copil cu o astfel de boală.

Bibliografie

1. ANGHELESCU V., CIGHIR R.: *Pediatria* (1970), 5, 463;
 2. BOIS E., ROYER P.: *Arch. fr. Péd.* (1970), 27, 471;
 3. CHAPTAL J., JEAN R., PAGES A., BONNET H.: *Pédiat. (Lyon)*, (1965), 20, 649;
 4. GEORMĂNEANU M.: *Patologia prenatală*, Ed. Med. București, 1972;
 5. MANGOS J. A., OPITZ J. M.: *Pediatrics* (1964), 34, 337;
 6. MAXIMILIAN C., PETRICA MUȘETEANU: *Pediatria* (1970), 5, 474;
 7. MIHALCA EUGENIA, GROSU MARIA, GRÛN IRINA: *Pediatria* (1967), 1, 47;
 8. MOREAU P., SALLE B., M-me H. PELLET, FRANÇOIS R.: *Pédiat. (Lyon)* (1966), 21, 611;
 9. NORIO R.: *Human Heredity* (1969), 19, 113;
 10. OLIVER J.: *Amer. J. Dis. Child.* (1960), 100, 312;
 11. PERKOFF G. T.: *New Engl. J. Med.* (1967), 277, 79;
 12. PETRESCU-COMAN V., MAXIMILIAN C.: *Pediatria* (1966), 6, 483;
 13. ROYER P., FREZAL J.: *J. Urol. Nefrol.* (1965), 71, 693;
 14. ROYER P.: *Rev. Prat.* (1967), 17, 1927;
 15. ROYER P.: *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.* (1969), 14, 839;
 16. ROYER P., FREZAL J., BOIS E., FEINGOLD J.: *Arch. fr. Péd.* (1970), 27, 293;
 17. VALIOLLA H. BASSI: *Amer. J. Dis. Child.* (1968), 115, 145;
 18. WHALEN R. E., MACINTOSH H. D.: *Amer. J. Med.* (1962), 33, 282;
 19. WATCHI J. M., NEZELOF C.: *Rev. Int. Hépatol.* (1964), 14, 489;
 20. ZWEYMÜLLER E.: *Wien. Klin. Wochr.* (1967), 79, 382.
-