

## **HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL POR HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL**

**P. CLARÓS<sup>#\*</sup>, D. TURCANU<sup>\*\*</sup>, M. CABALLERO<sup>\*\*</sup>, C. COSTA<sup>\*</sup>, M. A. CLAVERÍA<sup>\*</sup>, A. CLARÓS JR.<sup>\*\*</sup>,  
A. CLARÓS<sup>#</sup>**

<sup>#\*</sup>CLÍNICA CLARÓS BARCELONA. <sup>\*</sup>HOSPITAL UNIVERSITARIO "SAN JUAN DE DIOS". BARCELONA. SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA. <sup>\*\*</sup>RESIDENTE ORL, EN COMISIÓN DE SERVICIO.

### **RESUMEN**

**E**n este artículo, la hipoacusia neurosensorial es presentada como una posible secuela de la hiperbilirrubinemia neonatal. En nuestro programa de detección precoz de la hipoacusia fueron investigados 241 niños lactantes, desde enero de 1996 hasta noviembre de 1999, de los cuales 7 casos tenían

antecedentes de hiperbilirrubinemia neonatal inmediata y, de ellos, 2 presentaron hipoacusia neurosensorial bilateral. Realizamos una discusión de los posibles mecanismos de acción de la bilirrubina y las causas que explicarían la afectación selectiva de algunos niños.

**PALABRAS CLAVE:** Hipoacusia neurosensorial. Hiperbilirrubinemia. Neurotoxicidad.

### **ABSTRACT**

#### **SENSORINEURAL HEARING LOSS DUE TO NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA**

**I**n this article, the sensorineural hearing loss is presented as a possible sequelae of neonatal hyperbilirubinemia. In our program of early hipoacusia detection, 241 babies were examined from January 1996 until November 1999; 7 cases had a history of hyper-

bilirubinemia in the neonatal period and 2 of them were diagnosed of sensorineural hearing loss. We discuss how the bilirubin or any other associated factor might have been the cause and this could explain the selective affectation of some children.

**KEY WORDS:** Sensorineural hearing loss. Hyperbilirubinemia. Neurotoxicity.

**Correspondencia:** P. Clarós. Clínica Clarós.Los Vergós, 31. 08017 Barcelona. E-mail: clinica@clinicacclaros.com

**Fecha de recepción:** 16-8-2002

**Fecha de aceptación:** 28-4-2002

## INTRODUCCIÓN

La hiperbilirrubinemia es uno de los mayores problemas que aparecen en el período perinatal, sobre todo en aquellos niños que presentan otros factores de riesgo. Sus secuelas incluyen déficits neurológicos como el Kernicterus, que se caracteriza por encefalopatía generalizada y sordera neurosensorial. A pesar de la introducción de la fototerapia y la exanguinotransfusión como tratamiento del Kernicterus, se siguen observando hipoacusias neurosensoriales como secuelas frecuentes de la hiperbilirrubinemia neonatal, incluso en ausencia de otras alteraciones neurológicas.

La causa más frecuente de hiperbilirrubinemia neonatal es la incompatibilidad del factor Rh materno-fetal, pero existen causas menos habituales como la incompatibilidad sanguínea ABO, el déficit de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, la esferocitosis hereditaria y la inmadurez hepática<sup>1</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado la revisión de 241 pacientes (lactantes) estudiados en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario "San Juan de Dios" de Barcelona, dentro de un programa de detección precoz de la hipoacusia, desde enero de 1996 a noviembre de 1999. Siete de estos niños habían presentado niveles de bilirrubinemia elevados en el período postnatal inmediato. De estos pacientes, dos casos fueron diagnosticados de hipoacusia neurosensorial bilateral.

Desde el Servicio de Neonatología de nuestro hospital se remite para estudio todo niño que presente uno de los diez factores de riesgo definidos por el "Joint Committee on Infant Hearing", y a los que deben añadirse todos aquellos niños que hayan sufrido un traumatismo craneoencefálico y en aquellos en los que se sospeche una hipoacusia, ya sea por parte familiar así como por otra causa que oriente su pediatra. En el período de tiempo del presente estudio, la detección precoz de hipoacusia en el Hospital era sólo para la población de riesgo.

El algoritmo de actuación utilizado por nuestro Servicio se basa en el hecho de que las OEA sólo exploran la cóclea, así pues, dividimos a los pacientes de alto riesgo en:

A.- Pacientes de alto riesgo SIN sospecha de patología retrococlear.

B.- Pacientes de alto riesgo CON sospecha de patología retrococlear (entre los que se incluyen):

B1. Bilirrubina > 15 mg/dl en un niño a término y > 12,5 mg/dl en un prematuro.

B2. Apgar Bajo: < 4 en el 1º min. y < 6 en el 5º

B3. Sufrimiento Fetal: pH < 7.20 y alteración de la frecuencia cardíaca

B4. Exploración neurológica anormal (alteración de la consciencia, tono y reflejos)

B5. Antecedentes familiares de hipoacusia.

En los pacientes de alto riesgo sin sospecha de patología retrococlear la escala diagnóstica empieza con las otoemisiones acústicas (OEA), de manera que si pasan el screening se realiza una audiometría conductual a los 7-8 meses de edad para confirmar su normalidad. En aquellos niños en que las OEA son negativas o presenten un paso parcial, se repiten las OEA en 15 días y si siguen ausentes se realizan potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) a los tres meses y seis meses.

En los niños de alto riesgo con sospecha de patología retrococlear el algoritmo de actuación también empieza con las OEA, pero deben realizarse obligatoriamente los PEATC en todos estos niños para descartar patología retrococlear, antes de los seis meses de edad.

Los parámetros que empleamos en las OEA y en los PEATC son:

a) Otoemisiones acústicas (OEA): Se realizan por estímulos transitorios con una intensidad de 80 dB spl, con una polaridad de Rarefacción y 2080 estímulos programados. Exigimos una reproductibilidad mayor del 75% y catalogamos como válidas aquellas en que la respuesta coclear esté al menos 2 mm por encima del nivel de ruido de fondo y como mínimo estar presentes en la mitad de cada una de las bandas de frecuencias. Además en el análisis visual debemos identificar en la ventana de tiempo una onda temporo-frecuencial con su morfología característica en la que hay abundantes picos y valles.

La prueba se realiza con el niño dormido aprovechando el sueño postprandial. El aparato utilizado es un Celesta 503 de Madsen Electronics.

b) PEATC: Se realizan con sedación utilizando pentobarbital sódico rectal a dosis de 5-10 mg/kg. de peso. Se utilizan clics monoaurales con un enmascaramiento de 20 dB en el oído contralateral, variando en función de la intensidad del oído a testar, programando la prueba a 2000 estímulos. Se trabaja con una polaridad de Rarefacción cuando el estímulo es menor o igual a 80 dB HL, utilizando la polaridad Alternante cuando es superior a 80 dB. Se realizan dos secuencias en cada intensidad para confirmar la presencia o la ausencia de la onda V del trazado.

## CASO 1

Paciente de sexo masculino, nacido a las 35 semanas de gestación, con peso de 2.430 gramos, un test de APGAR de 7 (al 1<sup>er</sup> minuto) y de 9 (a los 5 minutos), ictericia cutánea, inicio de hydrops y hepatomegalia. La analítica sanguínea evidenció un grupo A Rh+, intensa anemia, (Hb=4,9 gr./dl, Hto=14,7 %, hematíes=1.020.000/cc), eritroblastosis, reticulocitosis (259,5 x 1.000 hematíes), hipoproteinemia, acidosis metabólica, bilirrubina total (BT) de 9,5 mg/dl. y un test de Coombs directo e indirecto positivo.

Su madre, de 32 años, tenía antecedente de la muerte intraútero del feto de una primera gestación, grupo sanguíneo A Rh-, test Coombs + y estudio serológico negativo.

A pesar del tratamiento en incubadora con fototerapia y gamma-globulina endovenosa, el valor de la bilirrubina aumenta a 21,6 mg/dl, por lo que se practican dos exanguinotransfusiones (ET) (la 1<sup>a</sup> a las 9 y la 2<sup>a</sup> a las 60 horas de vida). La bilirrubina bajó progresivamente hasta 2,9 mg/dl por lo que fue dado de alta a los 23 días de vida, con el diagnóstico definitivo de enfermedad hemolítica severa del recién nacido por incompatibilidad de Rh D+C.

A los dos meses de vida, el paciente fue visitado por primera vez en nuestro servicio por presentar una falta de respuesta a estímulos sonoros intensos. La exploración física general era normal. Se practicó un estudio con otoemisiones acústicas que estaban presentes en ambos oídos y unos potenciales evocados auditivos de tronco cerebral que no evidenciaron respuesta a 105 dB por lo que se diagnosticó una hipoacusia neurosensorial bilateral. De acuerdo con el protocolo de screening audiológico de nuestro servicio, se repitieron las pruebas a los 4 y 7 meses de vida obteniéndose los mismos resultados, no identificándose ni onda I ni V en ninguna de las exploraciones realizadas. En este momento se recomendó la adaptación protésica bilateral. A los 9 meses de vida se realizó un audiograma en campo libre observándose un nivel auditivo de 90 dB que mejoraba hasta 60 dB con los audífonos. Al repetir la prueba, tres meses después, las curvas audiométricas se mantenían iguales, confirmando el diagnóstico de hipoacusia neurosensorial bilateral. En la actualidad utiliza los audífonos en ambos oídos y realiza un seguimiento periódico de su audición en nuestro centro.

## CASO 2

Neonato, de tres días de edad, que ingresa por

ictericia, hijo de madre de 27 años de edad, primípara, sin antecedentes obstétricos previos. El niño había nacido a las 38 semanas de gestación con un peso de 3.000 gr, test de Apgar de 7 (al 1<sup>er</sup> minuto) y 9 (a los 5 minutos) y grupo sanguíneo A Rh + (igual que la madre). En el primer día de vida, en la exploración se observó la presencia de un cefalohematoma parietal y un hematocrito de 38% por lo que se decidió realizar una transfusión de 40 cc de concentrado de hematíes. A las 24 horas apareció ictericia y la analítica evidenció una bilirrubina total (BT) de 29,4 mg/dl, un Hto de 42%, una Hb de 14,7 mg/dl y un test Coombs directo negativo, siendo ingresado en nuestro hospital con el diagnóstico de ictericia posthemólisis postransfusional. Se inicia tratamiento con fototerapia y E.T. de 600 ml de sangre total vía vena umbilical. La BT post-exanguinotransfusión bajó hasta 21 mg/dl y fue disminuyendo paulatinamente hasta 7,4 mg/dl, en el octavo día, por lo que se suspendió la fototerapia.

A los 15 días de vida, se practicó estudio con PEATC sin obtenerse resultados a los 100 dB (sin identificarse ninguna de las ondas), diagnosticándose una hipoacusia neurosensorial bilateral. Se dio de alta a los 16 días de vida con un nivel de BT de 3,1 mg/dl. En el 6<sup>o</sup> mes de vida los PEATC obtuvieron un umbral de respuesta a los 80 dB en ambos oídos; al año de vida, mostraron un umbral de 80 dB en oído izquierdo (OI) y 50 dB en oído derecho (OD). En ambas exploraciones, tan sólo fue posible identificar la onda V. Cinco meses después, un audiograma en campo libre demostró un umbral de audición de 15-20 dB con caída en frecuencias agudas a 35 dB. Los reflejos estapediales estaban ausentes en ambos oídos. El estudio auditivo en campo libre, a los dos años y 6 meses, demostró un umbral de audición en OD de 20 dB con caída en agudos a 40 dB, y de 25 dB en OI con caída en agudos a 40-60 dB. Las OEA estaban presentes en ambos oídos. A los 3 años y medio, se practicó una audiometría lúdica con Pep-show que evidenció una hipoacusia neurosensorial bilateral, con un umbral de 15 dB en frecuencias graves y de 50-60 dB en las agudas. En controles ulteriores se mantuvo la última curva audiométrica definiéndose ésta como la definitiva.

## DISCUSIÓN

La primera observación del efecto de la hiperbilirrubinemia sobre el sistema nervioso central (SNC) data de 1847, cuando Hervieux<sup>2</sup> describió la coloración de los núcleos del tronco cerebral en ni-

ños que murieron de enfermedad hemolítica del recién nacido. En 1903, Schmorl<sup>3</sup> denominó este fenómeno con el nombre de "Kernicterus", término utilizado posteriormente para describir el cuadro clínico de un niño con encefalopatía generalizada y sordera neurosensorial como resultado de la ictericia provocada por la hemólisis eritrocitaria. Aunque, en la actualidad, el Kernicterus es una enfermedad poco frecuente debido al tratamiento precoz de la hiperbilirrubinemia con fototerapia y la ET, la hipoacusia neurosensorial aislada post-hiperbilirrubinemia neonatal no es rara. La afectación neurosensorial aparece como resultado del aumento de la bilirrubina indirecta en la circulación, pero no se ha demostrado una relación directamente proporcional de este valor con la afectación que produce. De esta forma se encuentran pacientes con signos de afectación cerebral con niveles de bilirrubina de 8 mg/dl<sup>4</sup>, mientras que pacientes con niveles superiores a 25 mg/dl pueden tener un desarrollo normal<sup>1</sup>. Este efecto podría deberse a la interrelación con una serie de factores adicionales que potenciarían el efecto de la bilirrubina. Algunos estudios clínicos<sup>4-6</sup> han demostrado que entre los recién nacidos con hiperbilirrubinemia hay una frecuencia de afectación audiológica mucho mayor si presentan otros factores de riesgo como prematuridad, bajo peso al nacer, asfixia, acidosis metabólica o infecciones perinatales. En estos pacientes niveles de bilirrubina superiores a 14 mg/dl dan un riesgo de hipoacusia en el 30% de los casos<sup>4</sup>.

Cuál es el mecanismo de la neurotoxicidad de la bilirrubina y a qué niveles actúa en el SNC no los conocemos todavía. Para producir el efecto neurotóxico, la bilirrubina debe atravesar la barrera hemato-encefálica (BHE). Tanto estudios *in vitro*, como los más recientes *in vivo* han demostrado que la bilirrubina directa libre puede atravesar la BHE por dos vías:

1) En el caso de una BHE intacta: por su posibilidad de liposolubilidad que es mayor *in vivo* que *in vitro*<sup>8,9</sup>. Wennberg<sup>7</sup> planteó la hipótesis de que es la consecuencia de las propiedades de detergente del monoanión de bilirrubina libre.

2) En el caso de una BHE lesionada: por el efecto de la bilirrubina unida a albúmina<sup>8</sup>.

Las dos vías de entrada coexisten en algunas circunstancias. Las lesiones neurotóxicas producidas en el SNC pueden deberse a la acción de la bilirrubina potenciada por otros factores metabólicos patológicos (acidosis, hipoxia, hipercapnia, hiperosmolaridad, etc.)<sup>8-10</sup> o ser una suma del efecto de todos ellos.

Estudios *in vitro* de tejido neural han demostra-

do que la bilirrubina puede alterar muchas funciones celulares:

- Modificación del metabolismo energético.
- Lesión morfológica y funcional de la membrana celular.
- Alteración de la función de enzimas intracelulares: Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPasa, glutamato descarboxilasa, lactato deshidrogenasas, proteínasas, etc.
- Inhibición de la síntesis de ADN y proteínas.
- Modificación del metabolismo de los carbohidratos.
- Alteración de la síntesis de neurotransmisores.

Factores importantes en la aparición de estos efectos son probablemente el flujo de entrada y de salida de la bilirrubina, capacidad de clearance de la bilirrubin-oxidasa mitocondrial<sup>11,12</sup>, la precipitación de ácido bilirrubínico en las organelas celulares y su fijación en las membranas<sup>9</sup> y factores adicionales locales como por ejemplo el pH<sup>10</sup>.

La reversibilidad de la neurotoxicidad observada tanto en algunos modelos experimentales<sup>9,10</sup> como en estudios clínicos<sup>16</sup> tiene gran interés. Queda por demostrar cuáles son los mecanismos de protección celular frente a la toxicidad de la bilirrubina y si la exposición prolongada provoca una afectación neuronal permanente.

Otro punto que desconocemos es el lugar exacto donde se produce la lesión neurológica. Estudios *postmortem* en ratas<sup>13</sup> evidenciaron que las regiones más afectadas son: *Striatum*, *globus palidus*, *hipocampus*, sustancia negra, pares craneales (III, VII, VIII), núcleos del tronco cerebral y el núcleo dentado del cerebelo. Estos hallazgos concuerdan parcialmente con los encontrados por Turkel<sup>14</sup> en la autopsia de pacientes que sufrieron hiperbilirrubinemia; las regiones más afectadas son los núcleos grandes del cerebro: ganglios basales (*globus palidus*), tálamo, subtálamo, cerebelo e *hipocampus* y más raramente en el córtex de forma difusa. En los estudios clínicos se ha intentado concretar el lugar de la lesión mediante la utilización de la resonancia nuclear magnética (RNM) evidenciándose una señal hiperintensa en ganglios basales, cápsula interna y tálamo. No se sabe el mecanismo que provoca el aumento de intensidad en estas regiones y por qué éste aparece en algunos casos en T1 y en otros casos en T2.

En los estudios con microscopía óptica se observa una coloración amarillenta de las neuronas y una reducción de los cuerpos celulares, incluso con necrosis de los mismos, que produce una disminución del volumen de los núcleos cocleares del tronco cerebral<sup>14,15</sup>. Estos fenómenos son más severos en los recién nacidos prematuros con enfermedad hemolítica (en especial si es por incompati-

bilidad Rh) y con Hb disminuida previa a la hemólisis, como aparece en nuestro primer caso, el cual presenta una hipoacusia severa. En algunas ocasiones también se ha observado una desmielinización de las fibras ascendentes de la vía auditiva. Existe todavía controversia sobre qué zona de la vía auditiva es la más afectada. Fisch<sup>16</sup> cree que la caída típica de agudos en el audiograma en estos niños con hiperbilirrubinemia neonatal se debe a una mayor susceptibilidad para lesionarse de las células responsables de estas frecuencias en los núcleos cocleares. En cambio, Schuknecht<sup>17</sup> cree que es debido a los daños en la cóclea. Pero la mayoría de los autores han demostrado la presencia de OEA en estos niños que estaría a favor de una integridad de la función coclear. En la electrococleografía, aunque los potenciales microfónicos cocleares son normales, la relación entre el potencial de acción y el de sumación aparece alterado<sup>1</sup> lo que estaría a favor de la teoría de una afectación coclear.

La afectación de la vía auditiva ha sido bien demostrada por los PEATC, que en la actualidad es la prueba diagnóstica más empleada en estos niños. También han sido útiles para poner en evidencia las alteraciones de las vías auditivas tanto a nivel coclear como retrococlear hasta el tronco cerebral provocadas por la hiperbilirrubinemia (latencias prolongadas y ondas aplanadas), y demostrar la reversibilidad de estas alteraciones tras la exanguinotransfusión. Los PEATC también han demostrado la no reversibilidad de las alteraciones en algunos de estos pacientes a pesar de un correcto tratamiento. Kuriyama<sup>6</sup> defiende las alteraciones de los PEATC como criterio para la indicación de exanguinotransfusión en aquellos pacientes con niveles moderados de bilirrubina, pero inferiores a los protocolarizados.

En los casos que les presentamos los PEATC son la principal prueba diagnóstica de la hipoacusia, aunque sólo exploran las frecuencias entre 2000 y 4000 Hz y no permiten un conocimiento total del estado audiológico del paciente. La caracte-

rística caída de las frecuencias agudas evidenciadas en los audiogramas podrían hacernos realizar un falso diagnóstico de hipoacusia profunda cuando en realidad podrían estar conservadas las bajas frecuencias. En los casos de falta de respuesta en los PEATC será necesario realizar pruebas audiométricas (Peep-show, campo libre), cuando la edad lo permita, para realizar una correcta valoración de la curva audiométrica del paciente.

La hipoacusia varía según la afectación nerviosa, pudiendo ser desde leve (25-30 dB) hasta profunda (>90 dB). El aspecto típico es el de hipoacusia neurosensorial con caída en agudos (>2000 Hz) y se instaura habitualmente en el período neonatal. Se desconocen las causas del por qué existe recuperación progresiva (meses o años)<sup>1</sup> en algunos pacientes, mientras que en otros queda una hipoacusia persistente. Así mismo, se desconoce por qué en algunos casos se desarrolla una hipoacusia tardía progresiva<sup>15</sup>. Esta recuperación en el tiempo (meses) la hemos observado en los PEATC en el 2º caso, en el cual la falta de respuesta inicial a 100 dB evolucionó hasta 80 dB en el oído izquierdo y 50 dB en el derecho. Un campo libre y un Peep-show evidenció una hipoacusia neurosensorial típica leve con la caída en agudos (40-60 dB).

Las OEA se utilizan para evidenciar la buena funcionalidad de la cóclea. Así, como el caso presentado por Akhtar<sup>1</sup> nosotros hemos encontrado OEA normales y PEATC patológicos, significando una función coclear normal. Ya que esta recuperación ha sido observada en otros casos, nosotros recomendamos el uso de audífonos aunque la exploración evidencie una hipoacusia profunda, como en el caso 1º en el cual se obtuvo un umbral auditivo de 60 dB a los 7 meses de la adaptación protésica.

Debido a la posibilidad de que el niño tenga cambios, tanto mejoría como empeoramiento, de la curva audiométrica, recomendamos controles auditivos periódicos y adaptación protésica bilateral en todos los casos con hipoacusia profunda bilateral.

## REFERENCIAS

- 1.- Akhtar S, Drenovak M, Bantok H, Mackinnon H, Graham J. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency with kernicterus: progressive late recovery from profound deafness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* Ireland 1998; 43(2): 129-140.
- 2.- Hervieux J. De l'ictère des nouveau-nés. *These de Medicine*, Paris, 1847.
- 3.- Schmorl G. Zur kenntnis der icterus neonatorum. *Vehr Dtsch Ges Pathol* 1903; 6: 109-112.
- 4.- De Vries LS, Lary S, Dubowitz LMS. Relationship of serum bilirubin levels to ototoxicity and deafness in high-risk low-birth-weight-infants. *Pediatrics* 1985; 76(3): 351-354.
- 5.- Bengtsson B, Verneholt J. A follow-up study of hyperbilirubinemia in healthy, full-term infants without iso-immunization. *Acta Paediatr Scand* 1974; 63: 70-80.
- 6.- Kuriyama M, Konishi Y, Mikawa H. The effect of neonatal hyperbilirubinemia on the auditory brainstem response. *Brain Dev* 1986; 8: 240-245.
- 7.- Wennberg RP. The importance of free bilirubin acid salt in bilirubin uptake by erythrocytes and mito-

- chondria. *Pediatr Res* 1988; 23: 443-447.
- 8.- Ives NK. Kernicterus in preterm infants; Lest we forget (to turn on the lights). *Pediatrics* 1992; 90(5): 757-759.
- 9.- Ives NK, Cox DWG, Gardiner RM, Bachelard HS. The effects of bilirubin on brain energy metabolism during normoxia and hypoxia: an in vitro study using phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1988; 23: 569-573.
- 10.- Wennberg R, Rhine W, Gospe S, et al. Brainstem bilirubin toxicity may be potentiated and reversed by modulating pCO<sub>2</sub>. *Pediatr Res* 1992; 31: 229 A.
- 11.- Amit Y, Chan G, Fedunec S, Poznansky MJ, Schiff D. Bilirubin toxicity in a neuroblastoma cell line N-115: I. Effects on Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPase, [<sup>3</sup>H]-Thymidine uptake, L-[<sup>35</sup>S]-Methionine incorporation and mitochondrial function. *Pediatr Res* 1989; 25(4): 364-368.
- 12.- Amit Y, Poznansky MJ, Schiff D. Bilirubin toxicity in a neuroblastoma cell line N-115: II. Delayed effects and recovery. *Pediatr Res* 1989; 25(4): 369-372.
- 13.- Roger C, Kozel V, Vert P, Behlig A. Effects of bilirubin infusion on local cerebral glucose utilisation in the immature rat. *Dev Brain Res* 1993; 76: 115-130.
- 14.- Turkel SB. Autopsy findings associated with neonatal hyperbilirubinemia. *Clinics in Perinatology* 1990; 17: 381-396.
- 15.- Worley G, Erwin CW, Goldstein RF, Provenzale JM, Ware RE. Delayed development of sensorineural hearing loss after neonatal hyperbilirubinemia: a case report with brain magnetic resonance imaging. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 271-278.
- 16.- Fisch L. Sensorineural hearing loss. In: G.E.W. Wolstenholme, Knight J., (Eds.), Ciba Foundation Symposium. Churchill, London, 1970.
- 17.- Schuknecht HF. Pathology of the ear, 1st edition, Cambridge Harvard University Press, 1974; 181-182.