

***Colestasis benigna
recurrente. Revisión de la
entidad y reporte del
primer caso en nuestro
país²***

Por los Dres.:

PROF. RAIMUNDO LLAMO,³ ARCADIO Soto,⁴
ORLANDO NODARSE*** y MYRNA QUINTERO***

Llanio, R. et al. *Colestasis benigna recurrente. Revisión de la entidad y reporte del primer caso en nuestro país.* Rev. Cub. Med. 12: 3, 1973.

Se presenta el primer caso de colestasis recurrente benigna encontrado en nuestro país, y se hace una revisión de todos los casos reportados hasta el momento en la literatura mundial. Se trata de una entidad poco frecuente en la cual debe pensarse ante una colestasis intrahepática repetida en un sujeto joven y preferentemente, de sexo masculino. Se insiste en el valor de la colangiografía laparoscópica así como en el de otros tratamientos empleados.

INTRODUCCION

Summerskill y *Walshe*¹ describieron esta entidad en el año 1959 con el nombre de ictericia obstructiva intrahepática benigna recurrente, en dos pacientes afectos de íctero recurrente, clínica y bioquímicamente de tipo obstructivo, con vías biliares extrahepáticas y libres, que evolucionaba durante años con buen pronóstico, al no bailarse anormalidad alguna durante las remisiones.

Posteriormente a esta primera descripción, otros casos se han reportado, suman en total 29, de los cuales se hace un resumen de los principales datos en el Cuadro I.

Damos a conocer en este estudio un caso nuevo de esta entidad.

Previamente haremos una descripción de la misma, basada en los hallazgos reportados en los casos anteriormente publicados.

DESCRIPCION

De los 29 casos reportados (Cuadro I),

7 solamente pertenecían al sexo femenino. Se incluían 4 pares de hermanos,^{12>314>u} otro par, posiblemente emparentados⁸ y otros 3, hermanos;⁷ en dos pacientes⁵ se recogió el dato de una hermana de un paciente y la madre de otro con antecedentes de íctero cada una, pero sin precisar más detalles. La primera crisis se presentó entre los 9 meses y los 59 años de edad, destacándose que, en 25, de 29 pacientes, se presentó antes de los 20 años, de los cuales, a la mitad, fue antes de los 10 años. La duración de las crisis ictericas fue desde dos semanas² hasta dos años,¹⁷ con intervalo entre las mismas de dos meses hasta 20 años.

En el cuadro clínico dominaba como primer síntoma el prurito, persistente y tenaz, el cual en la mayoría de las veces precedió al íctero en una o dos semanas.

² Trabajo presentado en la Jornada Nacional de Gastroenterología y en la Jornada Científica del Hospital Calixto García.

³ Prof. de Medicina Interna. Dtor. del Inst. de Gastroenterología.

⁴ Especialista del Instituto de Gastroenterología.

CUADRO I
RESUMEN DE LOS CASOS REPORTADOS

Autor	No. de casos	Sexo	Edad	Primer Ictero	No. de Icteros	Duración Ictero
Summerskill-Wa'she (1959) ¹	1	F	47a	9a	6	2m-2a
	2	M	33a	17a	17	1-6m
Tygstrup (1969) ⁶	1	M	15a	2a	4-13	2m-3m-6m
	2	M	15a	1a	7	2-3m
De Croote et al. (1960) ¹⁶	1	M	29a	19a	8	1-6m
	2	M	25a	7a	5	3-10m
Kühn (1963) ²	1	M	18a	14a	4	3-5m
	2	M	17a	7a	3	2-sem6m
Shapiro-Isselbacher (1963) ¹⁰	1	F	40a	3a	27	1-5m
Williams et al. (1964) ¹¹	1	M	34a	9a	8	2-3m
	2	M	24a	20a	5	2-sem6m
	3	M	31a	27a	3	3m
Levy et al. (1965) ¹²	1	M	23a	16a	3	3-4m
Spiegel et al. (1965) ⁸	1	F	14a	9a	3	2-7m
Summerskill (1965) ¹⁴	1	F	65a	59a	10	4-12m
Da Silva y De Brito (1966) ³	1	M	24a	18a	4	1-2m
	2	M	18a	14a	2	2-5m
Biempica et al. (1967) ¹³	1	M	27a	Pubertad	14	2-7m
Stathers et al. (1967) ⁹	1		31a	19a	3	1-3m
Broderon y Tygstrup (1969) ⁵	1	M	29a	1a	10	6-24m
	2	M	25a	19a	6	6m
	3	M	26a	21a	6	2-5m
Goldberg y Hendry (1969) ⁷					5	2-4m
	1	M	44a	20a	4	2-5m
	2	M	35a	25a	6	4-6m
Stark (1968) ⁹	3	M	28a	20a	9	?
	1	F	7a	17m	4	1-6m
Rotthauwe y col. (1969) ⁴	1	F	9a	5½a	—	2-3m
	2	M	10m	10m	—	—
	3	M	casi 2a	9m	3	2-3m

* Los datos de este caso fueron tomados del trabajo de Rotthauwe y col.⁴

Hubo 4 casos^{4,8} en que las crisis de prurito precedieron en años al primer Jilote icterico. Se completaba el cuadro clínico con astenia, anorexia, pérdida de peso, esteatorrea, a veces epigastralga, náuseas con vómitos (en las primeras semanas), diarreas, coluria, hipocoia o acclia, todo lo anterior sin antecedentes alérgicos excepto en dos casos^{10,11} ni exposición o consumo previo de drogas. En ios ícteros prolongados podían presentarse quimosig y sangra- mientos gingivales o vaginales por prolongación del tiempo de protrombina. Al examen físico se constataba el ictero que podía llegar a ser verdínico, huellas de rascado, hepatomegalia que rebasaba por lo general dos a tres traveses de dedos, el reborde costal derecho, blando, algo doloroso; el bazo, excepto un caso¹¹ no se palpó.

Las crisis ictericas se repitieron tan frecuentemente como 27 veces¹⁰ y no había predilección de estaciones excepto en 3 casos.^{10,11,15} Tampoco se detectó localización geográfica definida, ya que se han reportado casos en diversos países.

Respecto a su etiología se desconoce la misma, habiéndose tratado de inculpar a infecciones, agentes tóxicos, factores metabólicos, anormalidades genéticas, formación anormal o reabsorción del ácido litocólico como defecto metabólico primario, autoinmunidad, etc.

Los análisis complementarios eran de un íctero obstructivo; el eolesterol se comprobó como normal o ligeramente disminuido en la mayoría de los casos, pero en otros estaba elevado llegando a cifras de 508 mg %.⁴ En la electroforesis de proteínas se constató un aumento de la alfa-2 y beta globulinas. La grasa en heces fecales estaba aumentada llegando en un caso a 40 g en 24 horas.¹² Se realizó aclaramiento de la bromosulfaleína en 9 pacientes,^{3,5,11,13} dando como resultado la primera parte de la curva baja y después de los 45 minutos se hacía plana.

Se realizó Rosa de Bengala 1-131 en dos casos^{4,11} siendo normal.

Los exámenes radiológicos (C. bucal o colecistocolangiografía endovenosa, co-angiografía pre o posoperatoria a través de un tubo en T) arrojaron vías biliares permeables. En 3 pacientes se detectó litiasis vesicular.^{5,12,13} Se practicó laparoscopia solamente en dos casos, observándose el hígado liso y de color verde. Fueron intervenidos quirúrgica, mente 24 de 28 pacientes (no tenemos el dato del paciente reportado por Sta- thers) realizándose laparotomía exploradora, inclusive repetidamente en un mismo paciente, reportándose 4 intervenciones en uno de ellos.¹

En los casos con litiasis se practicó colecistectomía.

Al examen histopatológico se encontró:

1. Fibrosis periportal discreta.
2. Infiltrado moderado generalmente a células redondas.
3. Canaliculos biliares distendidos y con trombos biliares.
4. Células hepáticas y de Kupffer con pigmentos biliares.
5. Ausencia de necrosis o focos muy pequeños.
6. Gránulos ceroideos en las células de Kupffer.
7. Lesiones del epitelio canalicular difusas: Edema protoplasmático capaz por sí mismo de producir obstrucción subtotal.

A diferencia de la cirrosis biliar primaria, dichas lesiones de las células epiteliales (que parecen ser las más significativas) no son ni destructivas ni necróticas y está conservada la continuidad del revestimiento epite'ial.¹²

Todo lo anterior desaparecía en las remisiones.

Sin embargo, en los casos descritos por *Williams* y col.,¹¹ se reportaba degeneración hepatocelular centro lobulillar con signos de regeneración; y en el caso de *Levy* y col.¹² lesiones semejan, tes a la cirrosis biliar (espacios porta ensanchados, esclerosados, inflamatorios con proliferación ductular, hipertrofia de las células de Kupffer y colestasis intralobulillar), excepto en lo que respecta a las lesiones canaliculares como ya se señaló.

Al microscopio electrónico se observaron como signos más constantes la existencia de numerosas vesículas con material de densidad baja o mediana, generalmente intracelular y tamaño variable, con membrana simple o doble; además dilatación de canaliculos biliares con aplanamientos de microvillis de la membrana canalicular y células de Kupffer alargadas y con cuerpos densos de contornos irregulares en su citoplasma. En la fase anictérica solamente se mantenía la anomalía de los microvillis (que no es específica) y las vesículas, las cuales se consideran como características de la enfermedad.^{14,15}

En cuanto al tratamiento del íctero apenas se modificó por los drenajes realizados por intubación bucal o por sonda T. Los corticosteroides mejoraron unos casos y otros no.

Se utilizó colestiramina con buenos resultados en los pacientes de *Goldberg*, *SpU'gel*, *fírodersen* y el tercer paciente de *Rotthauwo* y con resultados poco obvios en uno tratado por *Williams*. Las laparotomías por lo general prolongaron el íctero.

PRESENTACION DE NUESTRO CASO:

Se trata de un paciente de la raza blanca el cual a la edad de 19 años hace su primer ictericia acompañada de intenso prurito, coluria, acolia, siendo catalogado

como una hepatitis viral, por la que lo tratan durante $V/2$ mes en su casa, pero al intensificarse el prurito y aumentar el íctero ingresa en un centro mutalista llegando la cifra de bilirrubina hasta 30 mg%. Permaneció ingresado durante dos meses.

Se presentó completamente asintomático hasta 2 años después (1965) en que un síndrome icterico con las mismas características ya descritas, se establece, llegando la cifra máxima de bilirrubina a 32 mg%, motivo por el que ingresa en esta ocasión en otro centro mutalista de donde es enviado a nuestro Servicio para practicarle laparoscopia. En éste se constata un hígado aumentado de tamaño de color verdoso, así como una vesícula colapsada diagnosticándose en aquel momento como una colestasis inrahepática.

Tres meses después debido a que el íctero persistía nos es remitido de nuevo para practicarle colangiografía laparoscópica en la cual se apreciaba la integridad de las vías biliares intra y extrahepáticas lo cual descartaba la posibilidad planteada clínicamente de que se tratara de un íctero obstructivo.

En esta ocasión el íctero persiste durante 6 meses imponiéndosele tratamiento con corticosteroides.

Permanece asintomático durante varios meses, hasta que en septiembre de 1966 presenta de nuevo el cuadro icterico con los mismos caracteres, el que persiste durante 4 meses, por lo que permanece en su domicilio; en esta ocasión no pueden precisarse los valores de bilirrubina, aunque el paciente refiere que el íctero fue tan intenso como en otras ocasiones.

De nuevo permanece completamente asintomático hasta enero del año 1968, en que vuelve a repetirse el mismo cuadro clínico por lo que ingresa por primera vez en nuestro Instituto. (Ver Cuadro II).

Al examen físico se constata una coloración amarilla marcada de la piel con lesiones de rascado en casi todo el cuerpo. El hígado está aumentado de tamaño, rebasando tres traveses de dedos, el reborde costal de superficie lisa, borde romo y discretamente doloroso a la palpación. La punta del* bazo es palpable.

En esta ocasión persiste el íctero durante más de un año (13 meses), llegando la cifra de bilirrubina total hasta 44 mg% y la cifra de colesterol hasta 712 mg% coincidiendo con el ascenso de la bilirrubina.

Las pruebas hepáticas de floculación son negativas y la transaminasa pirúvica permanece dentro de límites normales, la electroforesis de proteínas (Fig. No. 1) muestra un aumento de la alfa 2 y las hetaglobulinas. Le imponen tratamiento con corticosteroides, los cuales no

CUADRO II

EVOLUCION DE SU ICTERICIA		
Ingresos	Altas	Duración
22-X-63	23-XII-63	2 meses
23-XI-65	6-V-66	6 meses
28-IX-66	7-1-67	2 meses
8-1-68	28-11-69	1 año y un mes
13-XII-69	23-V-70	5 meses

CUADRO III

COLESTASIS BENIGNA RECURRENTE Evolución del íctero

Ictero no.	Año	Duración	Bilirrubina máxima
1?	1963	2 meses	30 mg %
2»	1965	6 meses	32 mg %
3?	1966	3 meses	9
4?	1968	13 meses	44 mg %
5?	1969	5 meses	37 mg %

parecen influenciar notablemente la evolución de la ictericia. Se le realiza de nuevo la laparoscopia que muestra un hígado de aspecto colestásico y una vesícula totalmente colapsada que no permiten realizar la colangiografía laparoscópica. La biopsia hepática muestra una colestasis con tapones biliares en capilares biliares y colangiolos; pigmentos biliares en células de Kupffer y discreto en hepalcitos. Cuando este íctero desaparece se le repite la laparoscopia apreciándose un hígado de aspecto y color normales, evidenciando la biopsia, completa normalidad de los hepatocitos.

Es dado de alta en el mes de marzo del año 1969 y continúa asintomático hasta el mes de diciembre de ese mismo año en que repite de nuevo el cuadro icterico, por lo que en enero de 1971 ingresa de nuevo en nuestro centro. En esta ocasión, al examen físico sólo se constata la intensa ictericia, señales de rascado en todo el cuerpo y hepatomegalia con las mismas características ya descritas. Exámenes complementarios: Bilirrubina total: 30 mg% a su ingreso que asciende durante su estancia hasta 37 mg%; transaminasa pirúvica: 43 unidades; tiempo de protrombina prolongado: con 25% de concentración; fosfatasa alcalina: 22 U.; prueba de Jirgl: negativa; colestrol: 651 mg%; test de galactosa: normal; electroforesis de proteínas: Albúmina 4.70 g (56%); alfa-1: 0.35 (4.2%); alfa-2: 0.70 g (8.4%); beta:

1.31 g (15.6%); gamma 1.34 g (15.8%); proteínas totales: 8.40 g (Fig. 1).

La inmunoelectroforesis realizada en el Instituto de Hematología mostró un discreto aumento de la inmunoglobulina M., tal como ha sido reportado en otros casos¹⁷ (Fig. 2).

La prueba de excreción hepática con Rosa de Bengala realizada en el Departamento de Medicina Nuclear del hospital oncológico, muestra una anomalía del aclaramiento plasmático y de la incorporación hepática con una marcada prolongación del período de excreción hepática que llega hasta las 20 horas y media.

El aclaramiento hepático de la bromosulfaleína muestra un p² horizontal (Fig. 3). Laparoscopia (12-11-70): Hígado aumentado de tamaño de color rojizo con un marcado punteado verdoso, superficie lisa, borde romo, y consistencia discretamente aumentada; bazo algo aumentado de tamaño color rojizo; vesícula colapsada, reducida a un cordón alargado de color blanquecino, lo que impedía en este momento realizar la colangiografía laparoscópica; se realiza 2 meses después cuando ya ha disminuido el íctero, mostrando la ausencia de obstáculo en las vías biliares, siendo algo finas las intrahepáticas (Fig. No. 4). En esta ocasión se le pone tratamiento con colestiramina a la dosis de 15 mg durante 15 días con lo cual **Be**

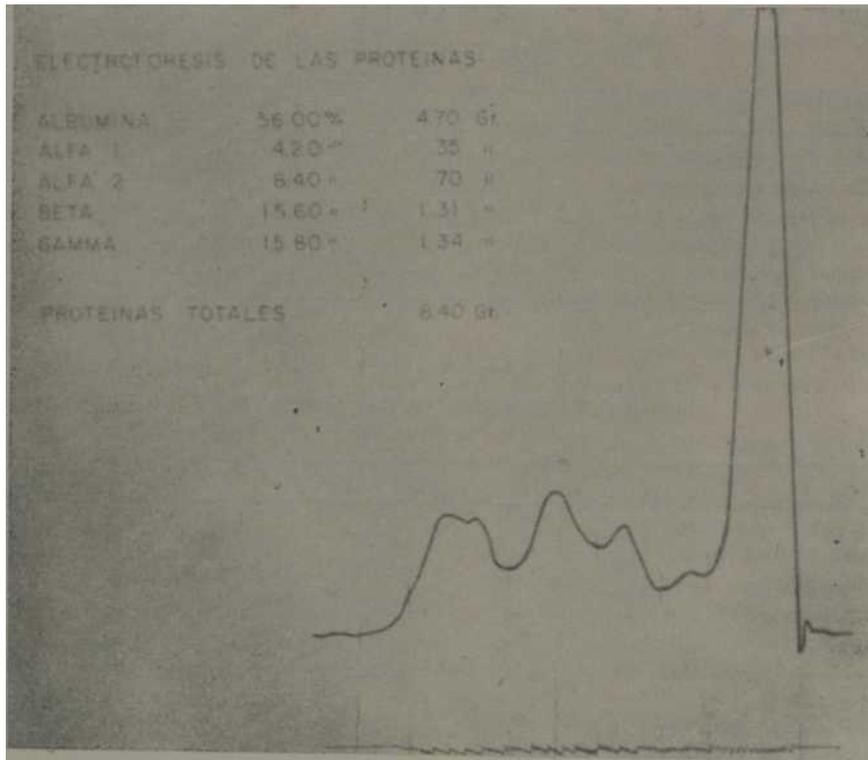


Fig. 1. Electroforesis de las proteínas donde se aprecia el aumento de la betaglobulina.

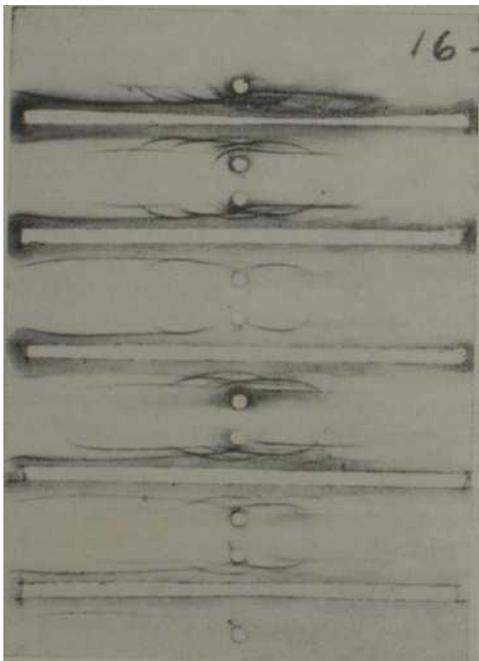


Fig- 2. Inmunoelectroforesis donde se aprecia el aumento de la IgM.

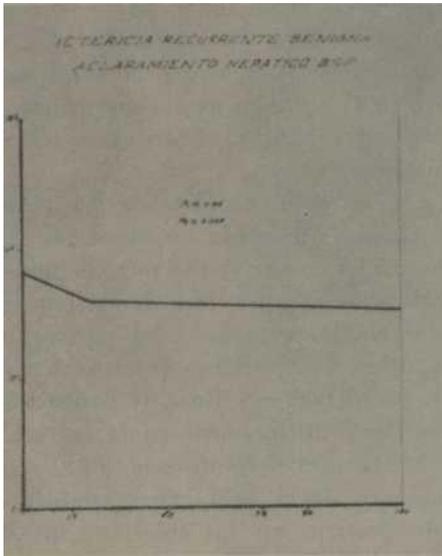


Fig. 3.—Aclaramiento hepático de la bromosulfaleína donde se aprecia la alteración en la excreción (p2 horizontal).



Fig. 4.—Colangiografía laparoscópica donde se aprecia la integridad de las vías biliares.

obtiene una notable mejoría del prurito sin cambios bioquímicos aparentes, ya que no se modificaron las cifras de bilirrubina y colestero-rol. A continuación, se le administra sorbitol lo que hubo que interrumpir ya que le producía intolerancia, por lo cual se comienza a realizar drenajes terapéuticos una vez a la semana en los cuales de inicio no se obtenía bilis, y ulteriormente fueron más satisfactorios.

En esa ocasión el íctero persiste durante 5 meses, al cabo de los cuales el paciente es dado de alta encontrándose actualmente incorporado a su trabajo. (Cuadro II).

Addendum: Actualmente después de la realización de este trabajo, el paciente se encuentra en su sexta crisis icterica, negándose a la hospitalización y llegando las cifras de bilirrubina en esta ocasión a más de 45 mg%.

COMENTARIOS

Hemos considerado de interés la publicación de este caso de colestasis benigna recurrente que representa el número 30 de los reportados en el mundo y el primero en nuestro país.

La importancia del conocimiento de esta entidad estriba en que clínicamente y fisiológicamente semeja un íctero obstructivo, lo que ha motivado que más del 80% de los casos publicados en la literatura mundial se hayan sometido a una o más laparotomías exploradoras innecesarias, prolongando aún más la duración de los ícteros.

Se ha reportado en esta enfermedad cierta tendencia familiar.

Nuestro paciente no tiene hermanos y no se recoge historia de ictericia en familiar alguno. Aunque no se señala una verdadera influencia estacional, es curioso señalar que en este caso que publicamos el comienzo de los brotes ictericos siempre aconteció en los meses de diciembre y enero. En cuanto al prurito casi siempre fue rebelde en todas las crisis y precedió la aparición del íctero.

El colesterol sérico, aunque se reporta en la literatura, generalmente dentro de cifras normales o algo bajas, en el presente caso los niveles del mismo se man-

tuvieron persistentemente elevados llegando a alcanzar hasta 712 mg %.

La colangiografía laparoscópica, realizada en dos ocasiones en nuestro paciente, es la primera vez que se reporta como método diagnóstico en esta entidad y la consideramos de una importancia primordial, ya que permite evidenciar la integridad de las vías biliares intra y extrahepáticas, evitando así una laparotomía innecesaria.

En cuanto al tratamiento, como podemos ver en las gráficas de su primer y segundo ingresos (Fig. 5) apreciamos que los corticosteroides que inicialmente parecieron mejorar el cuadro icterico, posteriormente no mostraron tener mayor influencia en su evolución. Es por esta razón que en el tercer ingreso (Fig.

6), no los empleamos, recurriendo al empleo de la colestiramina durante 15 días con lo cual el paciente obtuvo una mejoría clínica del prurito, aunque no se modificaron las cifras de bilirrubina y coles, terol. Utilizamos después el sorbitol y drenajes terapéuticos, los que a nuestro criterio tampoco influenciaron mucho la evolución,

ya que espontáneamente estos casos evolucionan hacia la regresión del icterico. Si es curioso destacar cómo puede compararse en las figuras, que en el brote en que se emplearon los corticosteroides, el icterico se prolongó mucho más tiempo.

La regresión completa de las lesiones hepáticas, reportada en otros casos, se comprobó en el nuestro por las biopsias realizadas después de ceder la ictericia, mostrando integridad del parénquima hepático. Las pruebas de excreción con bromosulfaleína y Rosa de Bengala evidenciaron un trastorno en la excreción; y la inmunolectroforesis un discreto aumento de la IgM como también ha sido descrito en las colestasis intrahepáticas.

AGRADECIMIENTO:

Agradecemos la cooperación brindada por el Instituto de Oncología, donde se realizó la prueba de excreción de Rosa de Bengala y al Instituto de Hematología, donde se realizó la inmunolectroforesis, así como al laboratorio clínico de nuestro Instituto.

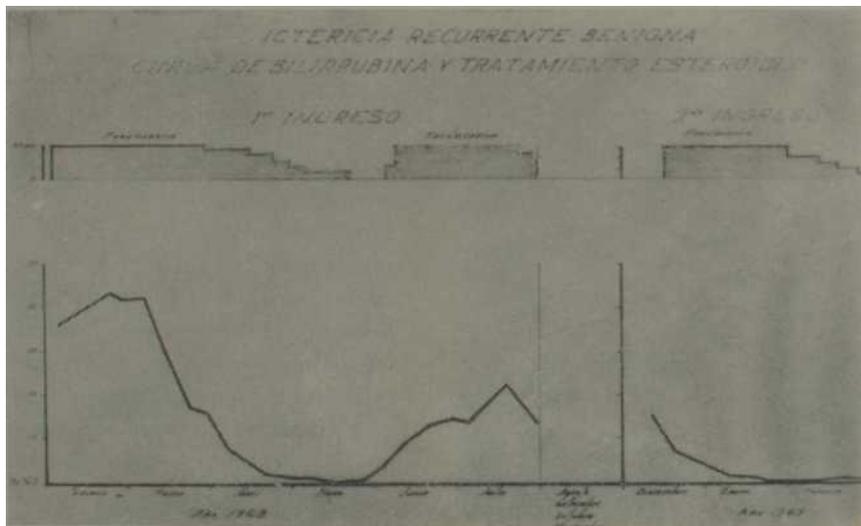


Fig. 5.—Evolución del icterico en los dos primeros ingresos tratado con corticosteroides.

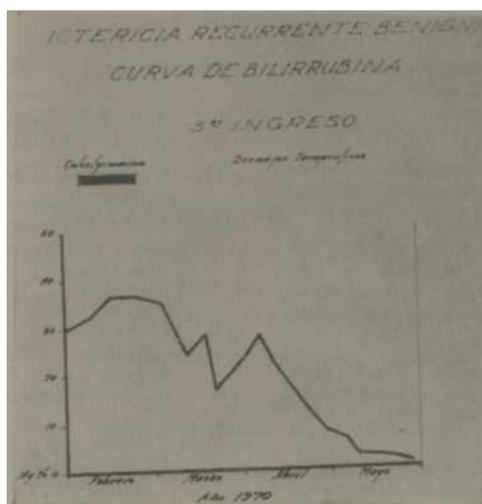


Fig. 6.—Evolución del íctero en su tercer ingreso tratado con colestiramina, co/eréticos y drenajes terapéuticos.

SUMMARY

Llanio R. et al. "Mild recurrent cholestasis. Review of the entity and report of the first case in our country" Rev. Cub. Med. 12: 3, 1973.

The first case of mild recurrent cholestasis found in our country is presented, and a review of all cases reported up to now in world literature is made. It is an unfrequent entity which should be taken into account when a recurrent intrahepatic cholestasis occurs in a young subject, mainly of the masculine sex. The significance of the laparoscopic cholangiography, as well as of other employed treatments is emphasized.

RESUME

Llanio R. et al. "Coolestasie hénigne recurrenente. Révision de l'entité et rapport du premier cas dans notre pays." Rev. Cub. Med. 12: 3, 1973.

Dans ce travail nous présentons le premier cas de colestase récurrente en notre pays. On fait une révision de tous les cas rapportés jusqu'au moment dans la littérature mondiale. Il s'agit d'une entité peu fréquente qui évoque une colestase intra-hépatique, répétée chez un sujet jeune et de préférence du sexe masculin. On insiste sur la valeur de la colangiographie laparoscopique, ainsi que dans les autres traitements employés.

PESEME.

JIBHHÍO P., H jp. H0Óp0Ka<ieCTBeHHHÍ pemmHBHpyKmHÜ X0JieCTa3. ùepecMOTp Ó0JI63HH ii coómeHHX #0 chx nop b MesiyHapo.EHOM CTpaHe. Rev. Cub. Med. 12: 3, 1973

üpeflCTaBJIHeTCH nepBüñ cjiy^añ soópoKa^ectBeHHoro peuji-wiiBiipyKme- ro xojiecTa3a, oóHapyjceHHoro b Hameii CTpaHe h opo6ojihTch nepec-motp cjiijrqaeb, coómeHHX #0 chx nop b MesiyHapo.EHOM jpaTepaTy- pe. Pe^B mieT o pejtKOM 3aóojieBaHHH, KOTopoe nojio3peBaeTCH npH n0BT0pHOM HHTpareHTaTjIBHOM xcuiecTa3e y mojjiojmx jmneffi, rjaBirum 0ópa30M ivyKCKoro nojia. Illo^epKiiBaeTcfl xieHHocTB jianapocKonizraec- kok xojianrnrnpa(|OT u iupyrax npm/ieHeHHHX bubob jieneHiM.

BIBLIOGRAFIA

1. —*Summerskill, I. J.* and *Wahhe, J. M.*: Benign recurrent intrahepatic "obstructive" jaundice. *The Lancet* No. 7105. Vol II 31 Oct. (686-690), 1959.
2. —*Kühn, H. A.*: Familial jaundice due to intrahepatic cholestasis *Gorman Medical Monthly* 8: 185, 1963.
3. —*Da Silva, L. C., de Brito, T.*: Benign Recurrent intrahepatic Cholestasis in two brothers (a clinical, light, and electron microscopy study). *Annals of Int. Med.* Vol. 65 No 2 (330-341) Aug. 1966.
4. —*Rotthauwe, H. W. Beseler, W. D. and Koipilewski, S.*: Benigne rekurrendo intrahépatice cholestase. *Klin. Wschr.* 47: 140-9. 1 feb. 1969.
5. —*Tygstrup, V. y Jensen.*: Benign intrahepatic cholestasis of unknown etiology in five young males from the Faroe Islands. *Acta Médica Scandinava* Vol. 185 No. 6 523-530 jun. 1969.
6. —*Tygstrup, V.*: Intermittent possibly familial intrahepatic cholestasis jaundice. *The Lancet* No. 7135 Vol. I (1171-1172) 28 mayo 1969.
7. —*Goldberg, D. M. and Hendry, E. B.*: Familial Form of Benign idiopathic Recurrent Cholestasis. *Arch. of Int. Med.* Vol. 120 No. 5 Nov. 1969.
8. —*Spiegel, E. L.; Schibert, W.; Perrin, E. and Schiff, L.*: Benign recurrent intrahepatic cholestasis with response to Cholestaramino. *The Amer. J. Of Med.* Vol 39, No. 4 (682-688) Oct. 1965.
9. —*Stark, H.*: Benign recurrent cholestasis in a child. *Pediatrics* Vol. 41 No. 3 (636- 639) March 1968.
10. —*Shapiro, R. H. and Isselbacher, K.* Benign recurrent intrahepatic cholestasis. *The New England J. of Med.* Vol. 268, No. 13 (708-711) March 28, 1963.
11. *Williams R., Cartter, M. A.; Scherlock, S.; Sheuer, P. J. and Hill, H. R.*: Idiopathic recurrent cholestasis: a study of the functional and pathological lesions in 4 cases. *The Quant. J. of Med.* Vol. 33, No. 131, (387-399) Jul. 1964.
12. —*Levy, V. G.; Caroli, J. et Opolon, P.*: Contribution à l'étude de la cholestase intra-hépatique. *La Presse Médicale* Tomo 73, No. 5 (235-240) 27 de enero 1965.
13. — *Biempica, L. y Arias, I. M.*: Colestasis Recurrente Benigna. Aspectos citológicos y bioquímicos durante la exacerbación y en remisión. *Rev. Esp. Enf. Ap. Dig.* Tomo XXVI No. 9. 1098 Nov. 1967
14. —*Summerskill, W. H. J.*: The Syndrome of benign recurrent cholestasis. *The Amer J. of Med* Vol 38 No. 2 (298-305). Feb. 1965.
15. —*Dickson, E. R.; Fletscher, J. and Summerskill, W. H. J.*: Ultrastructural changes of the liver in benign recurrent cholestasis. *Mayo Clin. Proc.* 40: 288, 1965.
16. —*De Croote, J.; Goubeau, P. and Vanden Uroucke, J.*: Ictère cholestasique recidive. *Acta Gastroent. Belg.* 23: 747-755 1960.
17. *Ulanzo, J. y cols.*: Colestasis. Valor Diagnóstico de la inmunoelectroforesis. *Rev. Clin. Esp.* 115: 47, Oct. 1969.