

COLESTASIS RECIDIVANTE DEL EMBARAZO Y CIRROSIS BILIAR PRIMARIA (COLANGITIS CRÓNICA DESTRUCTIVA NO SUPURATIVA)

INTRODUCCION

Dentro del complejo capítulo de las colestasis intrahepáticas existen dos entidades con muy escasa frecuencia de presentación y al parecer totalmente desvinculadas entre ellas, que son: la *cirrosis biliar primaria* y la *colestasis recidivante del embarazo*. La primera, típico ejemplo de enfermedad crónica irreversible; la otra, aguda, recuperable, autolimitada a la gestación. Sin embargo, en el transcurso del tiempo se han presentado esporádicas publicaciones de asociación de las dos afecciones, reabriéndose entonces la controversia sobre la real posibilidad de pasaje de una a la otra, con lo que de ser cierta se esclarecerían muchos puntos oscuros que aún quedan de sus respectivas etiopatogénias.

La cirrosis biliar primaria, desde la primera presentación de Hanot, en 1976, y hasta la pasada década, fue uno de los temas más discutidos y confusos de la hepatología, fruto en gran medida de la gran anarquía conceptual de los distintos autores y escuelas. Las modernas investigaciones han esclarecido los hechos; los criterios se han unificado y la entidad se encuentra ya bien definida. Es una afección primitiva y crónica de los conductos biliares interlobulillares y septales, *colangitis crónica destructiva no supurativa*, que puede llegar a constituirse en una verdadera cirrosis en el estadio final de su larga evolución.

La clínica, la biología, la inmunología y su frecuente asociación con enfermedades de esta estirpe, han hecho definitivamente aceptar su patogenia inmunológica. Sin embargo, su etiología permanece incierta, entendiéndose que puede ser de naturaleza multifactorial. Se ha invocado alternativamente el origen infeccioso viral o tóxico-medicamentoso, siempre en base a hipótesis, nunca confirmadas, o a concepciones equivocadas que los hechos se han encargado de desvirtuar. Queda en pie para dilucidar, todavía, el rol que pueden o tienen que desempeñar los factores hormonales. En efecto, su ya bien reconocida prevalencia en mujeres sobre todo en épocas de la vida cercana a la menopausia, no deja de sugerir la importancia de los esteroides sexuales, participando como "gatillo" desencadenante del proceso inmunohepático.

Por su lado, la *colestasis recidivante del embarazo* (C.R.E.) tiene como contrapartida una clara y obvia etiología hormonal, pero una patogenia no completamente esclarecida, un cuadro histológico para nada característico sin lesiones específicas hasta ahora demostradas, y un "pronóstico" clásicamente considerado benigno, pero a veces incierto, a largo plazo como parecen demostrarlo algunos ejemplos publicados en los últimos años.

La presentación de un nuevo caso de aparente asociación, que hemos tenido la oportunidad de estudiar y controlar durante cuatro años, creemos que no sólo tiene interés a los fines estadísticos, sino que intenta reabrir la discusión sobre este interesante problema, exponiendo nuestros puntos de vista.

RESUMEN DE HISTORIA CLINICA

B. S., de 38 años de edad, internada en Sala I del Servicio de Clínica Médica del Hospital Interzonal de Agudos General San Martín de La Plata.

Antecedentes de interés para su enfermedad actual

A) Antecedentes familiares

Una abuela padeció ictericia durante largo tiempo, hasta su fallecimiento, a los 68 años de edad.

B) Antecedentes personales

Trece embarazos, diez a término; a partir del quinto presenta intenso prurito generalizado en los últimos meses, que desaparece con los partos, pero a partir de la octava gestación el síntoma persiste indefinidamente.

Primera internación: enero 1974.

Motivo de internación

Prurito generalizado. Caída del cabello y cejas.

Enfermedad actual

Comienza 11 años antes cuando contaba con 26 años de edad y cursaba el 3° ó 4° mes de su octavo embarazo, con prurito generalizado que no desaparece con el parto, como en anteriores gestaciones. Al año siguiente y continuando con el prurito se embaraza nuevamente, comenzando a notar caída del cabello y las cejas.

Un año más tarde, cursando se décimo embarazo, se agrega a esta sintomatología, oscurecimiento general de la piel, que se hace además seca y gruesa.

Dos años después comienza a presentar episodios esporádicos de intenso dolor epigástrico, que se irradia al hipocondrio derecho, rotulados como cólicos biliares; en esa época se realiza colecistografía oral, la que muestra una vesícula sin litiasis.

En 1968 estuvo internada en el hospital de su pueblo (Roque Pérez) por ictericia, que se presenta luego de uno de sus habituales episodios dolorosos; se le diagnostica hepatitis. La ictericia desaparece al cabo de tres meses, pero persistiendo inmodificado el prurito.

A partir de entonces estos episodios se repiten dos o tres veces por mes, acompañados de vómitos, diarreas

pastosas abundantes e indoloras de uno a dos días de duración, y orinas oscuras con reaparición fugaz de la ictericia.

Examen físico

Piel seca, infiltrada con manchas hipercrómicas diseminadas sobre un fondo color oscuro, con lesiones por rascado; vello corporal muy escaso, salvo miembros inferiores, donde presentaba hipertrichosis. Borramiento de los pliegues interfalángicos con dolor articular en ambas manos, con deformación y desviación cubital de los dedos. Abdomen blando, depresible e indoloro a la palpación.

El borde hepático se ubica a 5 cm por debajo del reborde costal, liso, duro y ligeramente doloroso. Bazo se palpa.

El resto del examen físico no presentaba particularidades.

Laboratorio

Hemograma y orina completa normal.

E.R.S.: 62 mm 1ª hora

Bilirrubina total: 1 mg %

Bilirrubina directa: no oscura

T.G.P.: 90 U Karman

T.G.O.: 140 U Karman

F. alcalina: 83 U King-Armstrong

Protrombina: 90 %

Lípidos totales: 1.700 mg %

Colesterol: 400 mg %

Triglicéridos: 170 mg %

Proteinograma electroforético

Proteínas totales: 86 g/l

Albuminuria: 31,16

Alfa 1: 5,9

Alfa 2: 11

Beta: 13

Gamma: 23,54

Inmunolectroforesis

Hipergammaglobulinemia a predominio de IgM.

Anticuerpos antimitocondriales: (+) (Dra. Segal).

Investigación de células L.E.: (-) (Dra. Segal).

Laparoscopia

Hígado color pálido, amarillento, de superficie despuída; ligeramente irregular con estrías cicatrizales en el borde.

Estudio histológico

Se observa parénquima hepático con expansión de espacios porta a expensas de infiltración mononuclear. Proliferación ductal y colestasis focal perilobular. Fibrosis inicial, apreciándose compromiso focal de lámina limitante.

Diagnóstico histopatológico

Imagen compatible con cirrosis biliar primaria en estadio 3°.

Colangiografía endovenosa

Se visualiza la vesícula de características normales. No se observa la vía biliar.

La enferma abandona el servicio sin concluir los estudios. El prurito fue resistente a los intentos terapéuticos (antihistamínicos, deltisona, fenobarbital).

Segunda internación: setiembre de 1977

Desde su egreso en 1974, permaneció un año sin dolores epigástricos, ni ictericia, persistiendo el prurito y la caída del cabello y cejas.

Luego se presenta, con la exposición al frío, cianosis intensa en dos dedos de ambas manos, con dolor; episodios que ceden con el calor (fenómeno de Raynaud).

En 1975 reaparecen los episodios de dolor epigástrico con escalofríos, vómitos, orinas oscuras y escleróticas amarillas, así como diarreas pastosas de 2 ó 3 días de duración.

Desde hace 4 meses la ictericia se torna permanente y progresiva junto con artralgia generalizada; sobre todo en codos y muñecas, astenia; pérdida de 4 kg de peso, y marcada acentuación del prurito.

Examen físico

Piel seca, coloración melánica generalizada con tinte icterico, máculas hipercrómicas del tamaño de una lenteja; universalmente distribuidas en todo el cuerpo; lesiones de rascado y liquenificación a predominio de antebrazo y piernas.

En la cara y dedos índice y medio de ambas manos, marcada dificultad en separar la dermis de los planos profundos. Las uñas de estos dedos presentan aspecto de vidrio de reloj. Alopecia de cejas.

Abdomen

La hepatomegalia de 20 cm de altura se ha hecho más dura y con el borde cortante y algo irregular. Bazo palpable a 5 cm por debajo del reborde costal, aumentado de consistencia y ligeramente sensible.

Laboratorio

Hemograma, urea, glucemia y orina completa: normales.

E.R.S.: 69 mm 1ª hora

Bilirrubina total: 4,20 mg %

Bilirrubina directa: 2,70 mg %

T.G.P.: 86 U Karman

T.G.O.: 76 U Karman

F. alcalina: 73 U King-Armstrong

Gamma G.T.: 80 mμ/ml

Protrombina: 80 %

Colesterol: 425 mg %

Lipidograma:

Alfa: 10,9 %

Beta: 76,5 %

Pre-Beta: 12,6 %

Lípidos totales: 670 mg %

Proteinograma electroforético

Proteínas totales: 62 g/l

Albuminuria 1: 33,4

Alfa 1: 2,1

Alfa 2: 5,2

Beta: 5,5

Gamma: 15,5

Investigación de grasas fecales por Método de Van de Kamer: 24 g en 34 hs.

Inmunoglobulina M muy aumentada, 34 mg/l (Dr. Castuma)

Anticuerpo antimitocondria (+) (Dra. Segal)

Test de Látex (-)

Células L.E. (-)

Estudio de la inmunidad celular (Dr. Antonetti):

Test con:

Candidina: (-)

Tricophiton: (-)

Epidermophiton: (-)

Phytohemaglutinina: (-)

Conclusión

Respuesta inmunitaria celular muy disminuida.

Determinación del Hbs. Ag. por C.I.E.: (-)

Calcio en suero: 7,2 mg %

Fósforo en suero: 3,1 mg %

Biopsia de piel en zonas afectadas: hiperqueratosis y moderada esclerosis dérmica.

Laparoscopia

Discreto aumento de la vascularización en el peritoneo parietal y en el ligamento redondo. Hígado aumentado de tamaño, borde filoso, superficie cubierta de nódulos uniformes de pequeño tamaño. El color es manchado rojizo verdoso, con zonas más claras. Bazo grande color marrón rojizo uniforme.

Estudio histológico

Parénquima hepático con arquitectura pseudolobulillar. Conservación focal de vena centrolobulillar. Colestasis con presencia de trombos biliares. Septos conectivos con densa infiltración mononuclear y disminución de estructuras ductales biliares.

Diagnóstico histopatológico

Compatible con cirrosis biliar primaria.

Colangiografía transparietohepática

Se intenta realizar colangiografía transparietohepática, la que resulta infructuosa por no encontrarse canales biliares.

Por esta razón y ante la persistencia de los episodios dolorosos, pseudoangiocolíticos, se decide realizar laparotomía exploradora de vías biliares.

Protocolo operatorio (Dr. Jorge Defelitto, 8/10/77):

Discreta ascitis libre. Adenopatía vecina al colédoco inferior. El aspecto macroscópico del hígado es similar al descrito en la laparoscopia. Vesícula libre con discreto edema de las paredes. Se realiza biopsia en cuña sobre lóbulo derecho.

Se realiza colangiografía transvesicular, constatándose vías biliares extrahepáticas libres, siendo las intrahepáticas muy finas.

Luego de la operación, la enferma presenta un síndrome ascítico edematoso que responde al tratamiento habitual en el término de 45 días, siendo dada de alta con ictericia y prurito para ser controlada por consultorio externo.

Durante este lapso, los numerosos controles de laboratorio no tuvieron variaciones significativas con respecto a los citados anteriormente.

Tercera internación

Desde su anterior internación fue controlada por consultorio externo y medicada con calcio, vitaminas A, K, D; dieta hipograsosa y colisteramina (única medicación que consiguió aliviar el prurito).

Veinte días antes de este ingreso comienzan deposiciones alquitranadas varias veces por día, decaimiento general, aumento en la intensidad del prurito y coloración oscura de la orina. Fue asistida en su pueblo hasta que se presenta brusca hematemesis y enterorragia, por lo que es derivada a este servicio.

El estado actual demuestra una paciente en mal estado general, lúcida pero agitada. Ortopneica con mala perfusión periférica. Frecuencia cardíaca de 110', tensión arterial 90/50. Se queja de intenso dolor en hipocondrio y flancos derechos. Piel ictérica con tinte hipermelánico, seca, descamativa y con pérdida de la elasticidad. Escoriaciones por rascado. Más evidente la esclerodactilia ya constatada en su anterior ingreso.

Hígado

Se palpa borde inferior a nivel de la línea umbilical duro, filoso, e irregular. La altura en la línea hemiclavicular es de 20 cm, cara anterior finamente irregular y dolorosa.

Bazo

Llega hasta unos 8 cm por debajo del reborde costal. Irregular y también sensible.

Esófagogastrofibroscopia

En esófago, presencia de várices de mediano tamaño, dos de ellas con coágulos de fibrina. Estómago con paredes sin lesiones conteniendo un gran coágulo de sangre.

Laboratorio

Glóbulos rojos: 3.300.000/mm³

Glóbulos blancos: 8.800/mm³

Hemoglobina: 9,3 g %

Hematócrito: 27 %

Fórmula leucocitaria

Neutrófilos: 79 %

Eosinófilos: 1 %

Basófilos: 0 %

Linfocitos: 17 %

Monocitos: 3 %

Eritrosedimentación: 125 mm 1ª hora

Natremia: 152,8 mEq/l

Potasemia: 4,2 mEq/l

Orina

Volumen: 1.200 ml/24 horas

Natruuria: 112 mEq/24 horas

Potasiuria: 61 mEq/24 horas

Bilirrubina total: 11,1 mg %

Bilirrubina directa: 8,2 mg %

Bilirrubina indirecta: 2,9 mg %

Colesterol total: 260 mg %
F. alcalina: 97 m μ /ml
Gamma g.t.: 120 m μ /ml
T.G.P.: 24 m μ /ml
T.G.O.: 40 m μ /ml.

Electroforesis proteica

Proteínas totales: 63 g/l
Albuminuria: 45,7 %
Alfa 1: 3,8 %
Alfa 2: 8 %
Beta: 7,5 %
Gamma: 35 %

Dosaje de inmunoglobulinas

IgG: 1.670 mg % (V.N. 700 a 1.500 mg %)
IgM: 300 mg % (V.N. 60 a 180 mg %)
IgA: 356 mg % (V.N. 90 a 330 mg %)

Con el tratamiento médico adecuado la paciente presenta buena recuperación, dándose de alta en el término de una semana.

Unos meses más tarde, se presenta nuevo accidente hemorrágico que motiva la internación en el hospital de su pueblo, donde fallece.

DISCUSION

La cirrosis biliar primaria, reconocida según las épocas como enfermedad de Hanot, colangiólitis con pericolangiolitis crónica, hepatitis mesenquimatinosa, cirrosis xantomatosa, cirrosis colangiólítica, tiene, como ya hemos dicho, una patogenia inmunológica universalmente aceptada. Se la considera la hepatopatía de génesis autoinmune por excelencia, aunque el mecanismo íntimo del proceso no ha trascendido el terreno de la hipótesis.

Recientemente se ha formulado una muy sugestiva por Thomas, Sherlock y colaboradores que considera a la lesión originaria y su mantenimiento producido en los ductulos probablemente por la acción injuriante de inmunocomplejos. La llegada de los mismos no parece ser sistémica ni tampoco se los ha podido localizar en la bilis circulante, sino que se producirían en la propia pared de los canales y en los tejidos circunvecinos. El antígeno llegado con la bilis penetra por un mecanismo desconocido en la pared ductular y en el tejido intersticial que lo rodea, donde se combina con el anticuerpo derivado con la circulación portal, formando con la participación del sistema de complemento complejos inmunes *in situ*. Allí producen la inflamación destructora y la formación de granulomas que atestiguarían como sello histológico la estirpe inmunitaria del proceso. El pasaje incidental de estos inmunocomplejos a la circulación general explicaría las manifestaciones sistémicas de la enfermedad y contribuiría al estado de anergia, que presentan estos pacientes, dos hechos que hemos podido constatar también en nuestra paciente.

Esta colangitis con pericolangitis corresponde al primer estadio de los cuatro evolutivos, que se reconocen en la enfermedad (Rubín, Schoffener y Popper, 1965).

Estadio I: Lesión ductular florida.

Estadio II: Proliferación ductular, neoformación de esbozos de canales, aumento de tejido colágeno y rotura de la lámina limitante hepática con necrosis en sacabocado.

Estadio III: Fibrosis. El proceso inflamatorio disminuye aumentando la fibrogénesis con bandas sobre todo porto-portales que rodean al lobulillo y que insinuándose en su interior comienzan a alterar su arquitectura.

Estadio IV: Cirrosis o terminal.

Es una enfermedad que afecta casi exclusivamente a mujeres y por encima de los 40 años. Su rareza en el varón obliga a ser extremadamente cauto en su diagnóstico en tal caso.

Tiene una importante incidencia familiar, y a pesar de que los escasos estudios realizados no han podido demostrar hasta ahora una determinada patente en los antígenos de histocompatibilidad, la ocurrencia de la enfermedad en hermanos y/o familiares cercanos, la frecuente presencia de algunos marcadores, en especial los anticuerpos antimitocondriales en el grupo familiar, y la asociación con colagenopatías, son argumentos válidos para adjudicar su origen en una alteración del sistema inmunocompetente genéticamente condicionado.

A la colestasis gravídica podemos definirla como que es consecuencia de la exageración distorsionada de un fenómeno natural. Durante el embarazo normal existe un aumento progresivo de los estrógenos circulantes, que llega hasta 1.000 veces más los valores corrientes, sobrecarga a la que se adapta el hígado en su funcionamiento para poder metabolizarla. Los primeros pasos de este metabolismo se incrementan entonces, como se demuestra midiendo la capacidad de almacenamiento o depósito del hepatocito o "Storage" (S), verosíblemente porque las mismas altas cantidades de estrógenos actúan como inductor enzimático en el retículo endoplásmico liso y sobre los transportadores de membrana. En el polo biliar, por el contrario, donde la delicada función excretora tiene una limitada capacidad, ocasionan un conflicto competitivo que produce una dificultad en la excreción bien demostrable con la medición del transporte máximo (T. m.) con bromosulfaleína.

No se ha demostrado en esta afección una superproducción estrogénica y los alterados metabólicos del estríol invocados como colestatizantes en alguna oportunidad son la consecuencia de la misma colestasis y no su causa. Lo que sucede es que ciertas mujeres tienen una hipersensibilidad hepática especial a las tasas de estrógenos fisiológicos del embarazo, desencadenándose así la colestasis, como lo prueba el hecho de que el mismo cuadro se reproduce en forma casi experimental cuando esas mismas mujeres utilizan anticonceptivos orales.

Por este mecanismo de hipersensibilidad se descarga el impacto agresor en el polo excretor del hepatocito, produciendo en los casos leves sólo prurito por retención de sales biliares, presentándose cuando la perturbación es más acentuada, la ictericia.

Interesantes estudios realizados en nuestro medio por Zeilicoff, Katz y col. en estos enfermos utilizando

bromosulfaleína, han demostrado un Tm muy bajo con un K₂ plano, vecino a la horizontal, y un S poco modificado, lo que confirma la exclusiva perturbación excretora de esta afección, fórmula que responde, por otra parte, a lo que postulan como patrón biológico de una colestasis intrahepática: Tm por debajo de 3 mg/minuto (normal 9/10 mg); K₂ igual a cero o negativo S poco alterado.

Existe aquí también, como en la cirrosis biliar primaria, una predisposición familiar bien reconocida. Asimismo, nosotros hemos tenido oportunidad de constatar en la Historia Clínica de algunas de nuestras pacientes prurito o directamente ictericia en embarazos de la madre y/o hermanas.

Esta anormalidad es genéticamente transmitida a individuos de ambos sexos según lo demostrado en Chile por Reyes y col., al comprobar una dificultad excretora en la prueba de la bromosulfaleína realizada antes y después de una sobrecarga de estrógenos en hombres y mujeres con historia familiar de colestasis gravídica.

Como vemos, y a pesar de la apariencia tan dispar que tienen estas dos enfermedades, existen ciertos sugestivos argumentos que inducen a plantear una posible vinculación etiopatogénica entre ellas.

Algunos ejemplos de la literatura encaran esta probabilidad. Haenmerli cita que ya en 1914, Tylecote presenta una paciente que después de ocho embarazos acompañados de ictericia, ésta se hace crónica y termina en una cirrosis con xantomas. Posteriormente, Newalka en 1962, Ikrown y también Wildhirt en 1964, comunican pasaje a la cronicidad de ictericias en embarazadas. Esta evolución crónica es admitida por Caroli, y en su estadística de 93 cirrosis biliares primarias, 2 comenzaron durante la gestación. En la otra importante serie de 100 casos publicados en 1973 por S. Sherlock, 5 debutaron en la misma forma. En nuestro país Dindor, Tanno y Bruch Igartua, han visto 1 caso en que después de dos embarazos con ictericia el prurito continúa en forma crónica luego de un tercero, revelando la biopsia, un año más tarde, la cirrosis biliar primaria y otro cuya ictericia colestásica había comenzado 5 años antes con la ingesta de anovulatorios.

Es difícil, por supuesto, no admitir que estos casos han sido simplemente cirrosis biliar primaria clínicamente latentes o asintomáticas que se pusieron de manifiesto por la sobrecarga de la gestación; opinión que, por otra parte, es generalmente compartida por la mayoría. Aun el mismo "caso princeps" de G. Albot y col. publicado en 1972, donde postula la etiología hormonal en la cirrosis biliar primaria y en el que considera que la agresión de la ictericia gravídica ocurre a nivel de los canales biliares interlobulares, es posible de que se le haga la misma objeción.

De todos modos, también es cierto, sin embargo, que al no existir documentación estadística del embarazo y que las biopsias obtenidas por punción no extraen material suficiente para permitir investigar varios canales biliares, no autoriza por ahora a ser categórico en uno u otro sentido.

Si admitimos la posibilidad de una relación etiopatogénica entre las dos afecciones, o dicho en otros términos, la transición de colestasis gravídica a cirrosis biliar primaria, podríamos postular como ha insistido Zeilicoff, en nuestro medio, que en ciertas mujeres con hipersensibilidad genética especial a los estrógenos al punto de provocarles colestasis durante la gestación, en determinado momento de su vida puede producirse una profunda perturbación del sistema inmunocompetente, adquiriendo entonces estos mismos estrógenos capacidad antigénica y circulando por la bilis impactan en la zona mesenquimal reactiva de los ductulos, con la consecuente formación local de inmunocomplejos, que provocan las colangitis y pericolangitis destructivas, progresivas y ya irreversibles. La depresión marcada de la respuesta inmunitaria ha sido bien certificada en nuestra paciente.

Si se demuestra la concepción de Albott de la participación ductular en algunas colestasis gravídicas, podría considerarse otra posibilidad y es la que en determinadas mujeres con un terreno genético e inmunológicamente condicionado, los estrógenos del embarazo antigénicamente activos provocan no una colestasis por impacto funcional en el polo biliar del hepatocito como en los casos corrientes, sino una colangitis autoagresiva que dará origen a la futura cirrosis biliar.

CONCLUSIONES

1. Se presenta un caso de auténtica cirrosis biliar primaria controlada en su evolución desde el estadio 3° de la colangitis, con crisis dolorosas seudolitiásicas, manifestaciones sistémicas (fenómeno de Raynaud, esclerodactilia) y muerte por complicaciones de su hipertensión portal.
2. La enfermedad se inicia clínicamente más de 20 años antes con prurito recidivante del embarazo, lo que plantea la discusión, si la misma se trata de una cirrosis biliar primaria puesta en evidencia con la gestación o ha sido una auténtica colestasis gravídica con pasaje a la cronicidad. El no contar con estudios biohistológicos de la etapa de comienzo no permite ser categórico en ningún sentido.
3. Algunos datos de la Historia Clínica y la misma temprana edad de comienzo del proceso (paciente de menos de 25 años) hacen factible la segunda posibilidad.
4. Se exponen los fundamentos que pueden dar bases para aceptar una etiopatogenia vinculada entre las dos afecciones.
5. Consideramos esta presentación de interés como un nuevo aporte a la escasa casuística sobre este apasionante tema. Estudios futuros darán respuesta definitiva a los interrogantes planteados, para lo cual se hará necesario realizar en toda colestasis gravídica control a largo plazo hasta después de la menopausia, biopsia amplia que permite estudiar los canales biliares y pesquisa en la paciente y familiares de los marcadores inmunológicos en especial, anticuerpos antimitocondriales y antígenos de histocompatibilidad.

BIBLIOGRAFIA

- 1 BLOYNVAT, y col.: Indian child hood cirrhosis. *Lancet*, 2 (8143):640-1, sep. 22, 1979.
- 2 CHAPPER, F. A., y col.: Susceptibility to primary biliary cirrhosis. *Br. Med. J.*, 2 (6195):936, oct. 13, 1979.
- 3 DOUGLAS y col.: Are increased individual susceptibility and environmental factors both necessary for the development of Primary biliary cirrhosis? *Br. Med. J.*, 2 (6187):20, agosto 18, 1979.
- 4 EPSTEIN, y col.: Primary biliary cirrhosis is a dry gland syndrome with features of chronic graft. Versus hot disease. *Lancet*, 1 (8179):1166-8, mayo 31, 1980.
- 5 HODGES, J. R., y col.: Primary biliary cirrhosis and antimitochondrial antibodies. *Lancet*, 2 (8242):362, agosto 15, 1981.
- 6 JOUP, B. H., y col.: Familial occurrence of primary biliary cirrhosis associated with hipergammaglobulinemia in descendents. *Gastroenterology*, (3):549-55, marzo 18, 1980.
- 7 LESMA, M., y col.: Role of Cooper in primary biliary cirrhosis. *Lancet*, 2 (8237):87, julio 11, 1981.
- 8 LUBBI, y col.: Different types of Smooth muscle antibodies in chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis; their diagnostic and prognostic significance. *Gut*, (10):878-84, oct. 21, 1980.
- 9 PONCE, y col.: Yougerot-Sjogren syndrome, primary biliary cirrhosis and monoclonal gammopathy. *Nouv. Press. Méd.*, 10 (3):181, enero 24, 1981.
- 10 TSATUTAULOS, D., y col.: Antibodies to a human liver membrane hipoproteine in primary biliary cirrhosis. *Gut*, (7), julio 21, 1980.