

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA (COLANGITIS CRONICA DESTRUCTIVA NO SUPURATIVA)

*Ignacio Salom E., Fernando Brenes P., Carlos Mora P.,
Jorge Vargas, Jorge Fonseca G., Alfredo Martén O.*

RESUMEN

Se presenta cuatro casos de pacientes con evidencia clínica, bioquímica e histológica de cirrosis biliar primaria. Dos de los casos se asociaron con el Síndrome de CREST, uno con el Síndrome de Sjogren y el cuarto tenía una historia de ingesta de anticonceptivos orales. Tres de los casos tuvieron un título de anticuerpos antimitocondria mayor o igual a 1:40 diluciones y los niveles de IgM son normales en todos los casos.

Tres pacientes tienen una edad superior a la del caso de mayor edad reportado en la literatura, a pesar de que la biopsia hepática mostró estadíos iniciales de la enfermedad en todos ellos. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1987; 8(3):175-181].

INTRODUCCION

La cirrosis biliar primaria (colangitis crónica destructiva no supurativa) (12) es una entidad clínica que se diagnóstica en la mujer de mediana edad, se presenta con prurito e ictericia leve, y con una elevación importante de los niveles séricos de fosfatasa alcalina. Ocasionalmente la IgM y los anticuerpos antimitocondrias son positivos. La histología hepática puede variar, desde ser compatible hasta diagnóstica, describiéndose cuatro estadios en la evolución (13).

Es posible que participen mecanismos inmunológicos en el daño inicial a los conductos biliares, debido a que se ha demostrado una asociación importante con otras enfermedades autoinmunes, por la presencia de autoanticuerpos, la acumulación linfocítica periductal, la energía cutánea demostrada con el dinitroclorobenceno (4) y la disminución en la transformación linfoblástica a fitohemaglutinina. El fenómeno parece estar mediado por la deposición periductal de complejos inmunes (6).

Entre los años 1980 y 1983, fueron diagnosticados cuatro casos de cirrosis biliar primaria, que

se resumen y describen en el presente artículo. Excepto dos casos presentados individualmente en congresos (1, 11), (uno de ellos (1) parte de la presente casuística), no existe ninguna publicación previa de esta patología en la literatura nacional.

MATERIAL Y METODOS

Los cuatro pacientes fueron estudiados por la Unidad de Hepatología del Hospital México, San José, Costa Rica; uno de ellos fue referido por el Servicio de Medicina Interna del Hospital San Rafael de Alajuela, Costa Rica.

Los estudios inmunológicos se efectuaron en la Unidad de Inmunología del Hospital México, y se consideraron como positivos los títulos de anticuerpos anti-mitocondria iguales o mayores a 1/40 por inmunofluorescencia indirecta (2).

Los niveles normales de inmunoglobulinas por el método de inmunodifusión radial son para IgG 800-1800 mg/dl, IgM 50-150 mg/dl e IgA 200-400 mg/dl. (8).

Las biopsias hepáticas se realizaron con aguja de Menghini y se clasificaron de acuerdo a los criterios de Scheuer (14).

CASO N° 1:

Se trata de una mujer de 74 años, hipertensa de riesgo moderado, bajo tratamiento con alfa metil dopa, quien ingresó en agosto de 1980 por presentar astenia, adinamia, anorexia y pérdida de peso. Al examen físico, se encontró franca disminución en el grosor de los labios y en su capacidad de la apertura bucal, con piel edematosa, infiltrada, dura, de predominio en miembros inferiores, asociado a múltiples telangiectasias en la cara y mucosa oral.

Negó un fenómeno de Raynaud o disfagia. Se le encontró un soplo sistólico eyectivo grado II/IV plurifocal y crépitos pulmonares bibasales. Tenía hepatoesplenomegalia y ascitis.

En el laboratorio se demostró anemia, aumento en el porcentaje de reticulocitos, prueba de Coombs positiva (1/16) para anticuerpos anti

Unidad de Hepatología, Hospital México, San José, Costa Rica.

Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

IgG, fosfatasa alcalina en 45 UI/L, con el resto de las pruebas hepáticas normales.

La radiografía de tórax mostró fibrosis moderada de ambos campos pulmonares. En la espirometría, tenía alteraciones ventilatorias de tipo restrictivo moderado y obstructivo leve.

En el esófagograma, se vio franca disminución de la motilidad, y moderada dilatación. Continuó tratamiento antihipertensivo con Prazosín.

En mayo de 1982 agregó prurito ocasional y el laboratorio mostró una fosfatasa alcalina en 120 UI/L, con transaminasa glutámico-oxalacética (TSGO) en 126 UI/L, y piruvica (TSGP) en 150 UI/L, bilirrubina total 1.8 mg/dl y directa 1.1 mg/dl. La velocidad de eritrosedimentación (VES) fue de 18 mm/h.

El factor antinúcleo (FAN), el anticuerpo antimúsculo liso y el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHBs) fueron negativos. Las determinaciones de anticuerpo antimitocondria fueron positivas 1/40 en dos oportunidades. La IgM e IgA sérica se encuentran en límites normales y la IgG aumentada.

Biopsia hepática: Se observó distorsión de la arquitectura por ensanchamiento de los espacios porta, que mostraron infiltrado a base de linfocitos, histiocitos y células plasmáticas con escasos eosinófilos. Estos rodeaban conductillos biliares irregulares, con edema, vacuolización citoplasmática y núcleos de diferente tamaño levemente hiperromáticos con discreta proliferación, hasta presencia de linfocitos entre las células que los revisten. La placa limitante era irregular, con infiltrado inflamatorio en sus bordes y fibrosis irregular. Había tendencia a la formación de puentes entre los espacios porta por tejido fibroso fino con inflamación mononuclear. Los hepatocitos presentaron balonamiento focal, especialmente alrededor de los espacios porta (Figura 1).

Diagnóstico: Cirrosis biliar primaria, estadio II-III.

CASO N°2: (D.A.M.)

Esta paciente de 83 años, es una hipertensa conocida, quien ingresó en julio de 1981 con un cuadro de insuficiencia cardíaca global.

A la exploración se le documentó telangiectasias en el tabique nasal, palmas de las manos, plantas de los pies, piel edematosa, engrosada e infiltrada predominantemente en los dedos de ambas manos y en los dos tercios distales de extremidades inferiores. Se vieron lesiones ulce-

radas y cicatrizadas en los pulpejos de los dedos. Tuvo fenómeno de Raynaud, no refirió disfagia y no se documentó calcinosis.

La radiografía de tórax mostró una congestión venocapilar pulmonar, con aumento de la trama fibrosa y un derrame pleural derecho leve. La esofagografía y la radiografía de manos no mostraron patología.

La espirometría fue normal y los gases arteriales mostraron insuficiencia respiratoria parcial de grado moderado con alcalosis respiratoria.

Un año después agregó prurito generalizado, ictericia en escleras y piel, coluria, astenia y adinamia. A la exploración se documentó hepatomegalia con aumento leve de la consistencia del hígado. Cursó con linfopenia, VES elevada, fosfatasa alcalina 138 UI/L, TSGO 140 UI/L y TSGP en 48 UI/L. La bilirrubina total fue de 4.6 mg/dl y la directa de 3.4 mg/dl, colesterol total 138 mg/dl.

Presentó hipoalbuminemia e hiperglobulinemia de tipo policlonal en la electroforesis de proteínas, el nivel sérico de IgM fue normal. El anticuerpo antimitocondria ha sido desde esa fecha positivo a una dilución 1/40 en tres oportunidades, mientras que el anticuerpo antimúsculo liso es persistentemente negativo.

El FAN y el Ag HBs han sido negativos y la proteína C3 del complemento normal. Un control de fosfatasa alcalina sérica un año después fue de 340 UI/L.

Biopsia hepática: Presentó una arquitectura alterada por bandas de tejido fibroso entre los espacios porta, que tienden a rodear nódulos incompletos. Los septos presentan abundante inflamación linfocitaria e histiocitaria con células plasmáticas. Se observaron dos conductos septales con edema del epitelio, con vacuolización del citoplasma y presencia de linfocitos entre las células. Estaban rodeados por gran cantidad de linfocitos, histiocitos y células plasmáticas, con pocos eosinófilos. En el resto de los septos se observó discreta proliferación de conductillos biliares, los cuales presentaron células edematosas e irregulares, con vacuolización de regular altura. Estos estaban rodeados de infiltrado compuesto por linfocitos, histiocitos y células plasmáticas y penetran en la membrana basal, con tendencia a formar folículos linfoides. Se observó grupos de histiocitos claros alrededor de los conductillos, semejando granulomas epitelioides. La placa limitante estaba erosionada focalmente. Había algunos hepatocitos con aumento de proteína transportadora de cobre alrededor de los espacios porta (Figura 2).

Diagnóstico: Cirrosis biliar primaria, estadio I.

CASO Nº 3: (P.V.E.)

Se trata de una paciente femenina de 76 años, conocida hipertensa desde 1974, año en que se le practicó una colecistostomía por colédocolitiasis. En abril de 1981, se documenta el primer cuadro de ictericia. En octubre de 1981 se diagnóstico una tuberculosis renal, para lo que se inició tratamiento triasociado con isonacida, etambutol y rifampicina. Pocas semanas después, presentó nuevamente cuadros de ictericia recurrente, con transaminasas ligeramente elevadas, bilirrubina total con niveles hasta de 5,6 mg/dl, bilirrubina directa en 4,1 mg/dl y fosfatasa alcalina en 79,2 UI/L. Un gamagrama de hígado mostró pequeñas áreas de hipocaptación y se le realizó una biopsia hepática.

En agosto de 1983 fue referida a la Unidad de Hepatología, donde se encontró un hígado con aumento importante de tamaño y consistencia. Una VES fue de 50 mm/hora, fosfatasa alcalina de 86 UI/L, TSGO en 68 UI/L, TSGP normal, colesterol 192 mg/dl y gamaglutamil-transpeptidasa en 284 UI/L, IgG de 3940 mg/dl, FAN negativo, anticuerpos antimúsculo-liso negativos y antimitocondria positivos 1/40, Ag HBs negativo.

Se practicó ultrasonido, que no mostró dilatación de la vía biliar. Un nuevo gamagrama de hígado confirmó la hepatomegalia, sin otras alteraciones de interés.

En la consulta externa ha continuado con cifras elevadas de fosfatasa alcalina (104-146 UI/L), niveles de transaminasas normales y ligera elevación de la bilirrubina a expensas de la directa. Cursa con prurito, y refiere franca disminución de lacrimo, sensación de cuerpo extraño en ambos ojos y mucosas orales secas. Tuvo una prueba de Schirmer positiva en ambos ojos y estudio con Rosa de Bengala evidenció queratoconjuntivitis.

Biopsia hepática: La arquitectura estaba alterada por espacios porta ensanchados que tienen infiltrado a base de linfocitos, histiocitos y células plasmáticas, con tendencia a la formación de folículos linfoides en los espacios porta más grandes. Estas células rodeaban conductillos biliares distorcionados con células epiteliales edematosas y vacuoladas, con núcleos irregulares ligeramente hiperromáticos. Había presencia de linfocitos entre las células epiteliales del conductillo. La membrana basal de los conductillos estaba engrosada. La placa limitante era irregular, por fibrosis estrellada y presencia de infiltrado mononuclear en sus bordes. Con orceína

se demostró un aumento de la proteína transportadora de cobre en los hepatocitos periportales. El resto de los hepatocitos muestra balonamiento difuso, con hiperplasia de células de Kupffer y presencia de escasas células mononucleares en los sinusoides (Figura 3).

Diagnóstico: Cirrosis biliar primaria, estadio I.

CASO Nº 4 (C.V.A.L.):

Esta paciente femenina de 31 años, recibió tratamiento por cuadros a repetición de sepsis urinaria. En octubre de 1979 ingresó con cuadro de 20 días de evolución de ictericia generalizada, alcolia, coluria, adinamia, hiporexia, mialgias en miembros inferiores y cefalagia. A la exploración se encontró un hígado de tamaño y consistencia normal.

El leucograma fue normal, una VES 30mm/hora, fosfatasa alcalina 110 UI/L, TSGO en 49 UI/L y TSGP EN 50 UI/L, bilirrubina total 20.3 mg/dl y directa 16.4 mg/dl, colesterol 486 mg/dl, Ag HBs negativo. Los anticuerpos antimúsculo liso y antimitocondria fueron negativos.

Una endoscopia retrograda colangipancreática fue normal. Se recogió durante el internamiento el dato de ingesta de gestágenos orales durante varios meses previo al cuadro de ictericia. Bajo control de consulta externa, agregó prurito generalizado, con cifras de fosfatasa alcalina de 908 UI/L.

Se mantuvo en tratamiento con D-penicilamina hasta abril de 1980 en que hubo de suspenderse por un cuadro de vasculitis de hipersensibilidad atribuible a la droga.

A partir de octubre de ese mismo año se inició una mejoría espontánea de sus parámetros clínicos y bioquímicos, llevando en 1983 un embarazo a término sin colestasis. Los anticuerpos anti-músculo liso y antimitocondria fueron persistentemente negativos. El anti-DNA desnaturalizado estuvo positivo 1:1280 mg/dl.

Biopsia hepática: La primera biopsia (1974) mostró colestasis intracanalicular e intracelular severa de distribución difusa. Los espacios porta tenían edema con presencia de infiltrado moderado de linfocitos e histiocitos, con escasas células plasmáticas. Los conductillos biliares eran poco conspicuos y los que se observaron tenían distorsión por edema. También se observaron algunas células de revestimiento con núcleos irregulares e hiperromáticos. El lumen de estos conductillos biliares era irregular y se observó reforzamiento de la membrana basal. La orceína demostró un aumento de la proteína transportadora de cobre en hepatocitos periportales.

Una segunda biopsia hepática, un año después, presentó una arquitectura totalmente alterada por el ensanchamiento de los espacios porta, con proliferación de conductillos irregulares en gran cantidad. Había presencia de tejido fibroso escaso y tendencia a formar puentes entre los espacios porta. El infiltrado inflamatorio a nivel portal septal fue escaso, a base de linfocitos e histiocitos, rodeando los conductillos biliares. La placa limitante era irregular, pero con escaso infiltrado inflamatorio.

La tercera biopsia hepática realizada 32 meses después de la primera, mostró proliferación de conductillos biliares irregulares. En los espacios porta había moderada cantidad de linfocitos e histiocitos que en algunas zonas invadían los conductillos, además había ensanchamiento de los espacios por fibrosis leve (Figura 4).

Diagnóstico: Cirrosis biliar primaria, estadio II-III.

COMENTARIO

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una entidad de presentación heterogénea (11). El enfermo puede cursar asintomático, con pruebas de función hepática (PFH) normales, estableciéndose el diagnóstico por la positividad del anticuerpo antimitocondria (AAM) y la biopsia hepática.

En una revisión reciente, James encontró un 50 por ciento de pacientes asintomáticos y de éstos, un 40 por ciento cursaron sin alteración de las PFH (11). Esta circunstancia dificulta la localización de los casos y obliga a pensar más en la enfermedad ante la presencia de otras entidades de carácter autoinmune de frecuente asociación con la CBP. De nuestros casos, dos están asociados a Síndrome de CREST incompleto y uno de ellos a Síndrome de Sjogren. Ninguno de los pacientes presentó datos de enfermedad tiroidea, que es una entidad acompañante frecuente.

Los casos 1 y 2 presentaron sintomatología de CREST, dos y un año antes de los datos clínicos de hepatopatía, respectivamente. Sin embargo, es probable que de haberse determinado AAM, y realizado una biopsia hepática en su primer internamiento, se hubiese planteado el diagnóstico de CBP. El caso 1 cursó además con anemia hemolítica autoinmune, que no está descrita como asociación frecuente con CBP.

Los casos 1, 2 y 3 tuvieron positivo el anticuerpo antimitocondria con títulos de 1/40 en forma persistente. Es importante destacar que títulos inferiores a 1/40 no deben ser considerados como

ayuda diagnóstica en la CBP. Si bien es cierto que alrededor del 96 por ciento de los casos cursan con positividad para este anticuerpo (5), los títulos altos no necesariamente correlacionan con la severidad del cuadro clínico, con la histología, o con la evolución. Por otro lado, el anticuerpo no es patognomónico de la enfermedad, y lo podemos encontrar en el suero hasta en un 30 por ciento de pacientes con hepatitis crónica activa (Ag HBs negativo), así como en otras entidades de carácter autoinmune.

Los niveles séricos de IgM no fueron de ayuda en el diagnóstico de nuestros pacientes.

La fosfatasa alcalina estuvo elevada en todos los pacientes con un ámbito entre 45-908 UI/L. En algún momento de su evolución, todos los pacientes cursaron con cifras superiores a dos veces lo normal, sin alteración importante de los niveles de transaminasas y bilirrubina. Estos datos orientaron a sospechar el diagnóstico, excluir otras entidades y a realizar la biopsia hepática. Algunas de las drogas antifúngicas (rifampicina, isoniácida), pueden generar hepatopatías. Ambas drogas producen necrosis hepatocelular, con elevación de las transaminasas (15). La rifampicina muestra histológicamente una hepatitis con infiltrado periportal, y la isoniácida una necrosis difusa de hepatocitos. Al suspender el tratamiento de cualquiera de estas drogas, el paciente mejora clínica, bioquímica e histológicamente. El caso N° 3 cursó con ictericia previo al tratamiento antituberculoso, éste además nunca se cumplió como fue prescrito y no hubo mejoría del cuadro clínico ni histológico dos años después de suspendido el tratamiento.

El caso N° 4 merece un comentario especial, lo hemos incluido en este grupo ya que las biopsias han sido analizadas por dos patólogos de gran experiencia en el estudio de esta enfermedad, quienes confirmaron el diagnóstico de CBP. Obviamente el antecedente de ingesta de gestágenos orales y la mejoría del Cuadro clínico, orientar a pensar en una colestasis crónica por drogas; sin embargo, la histología no es compatible con este diagnóstico, ya que en estos casos la arquitectura está conservada y existe necrosis centrizonal y ocasionalmente necrosis celular (10). Es conocida la asociación entre colestasis del embarazo y colestasis por gestágenos orales (9), así como la ocasional evolución del primero a CBP. Es posible entonces atribuir a los gestágenos orales una colestasis que hubiese evolucionado a una entidad histológica similar a CBP, que mejora al suspender la ingesta del medicamento.

El diagnóstico de CBP usualmente se realiza en pacientes femeninas entre la cuarta y quinta dé-

cada de la vida, independientemente de la presencia o no de síntomas. El caso que con más edad se ha reportado en la literatura ha sido el de una paciente con 74 años (13).

Es interesante el dato de que 3 de nuestros casos se encuentran entre la octava y novena década, a pesar como mencionamos, que el estudio histológico refleja estadios iniciales de la enfermedad.

Se ha visto niveles altos de colesterol y lesiones xantomatosas asociadas a CBP (7). De nuestros casos únicamente la cuarta paciente cursó con hipercolesterolemia y ninguno de los enfermos presentó xantomas o xantelasmas.

No consideramos conveniente dar tratamiento con D-penicilamina o colchicina a nuestros casos de edad avanzada con estadios histológicos iniciales de CBP. Estos medicamentos muestran sus beneficios prolongando la sobrevida de los pacientes una vez que se encuentran en el estadio cirrótico (3).

La evolución de los estadios iniciales hacia el estadio cirrótico, no se ve alterada con el uso de estas drogas (13).

La cirrosis biliar primaria es una entidad clínica, que generalmente no se diagnostica en Costa Rica. En la búsqueda de estos pacientes se debe tener presente:

1. Que muchos de ellos cursan asintomáticos por períodos largos.
2. La asociación con otras enfermedades autoinmunes (la esclerodermia, la artritis reumatoide, el Síndrome de Sjogren y la enfermedad tiroidea).
3. La elevación importante de la fosfatasa alcalina con escasa alteración de las otras pruebas de función hepática.
4. Títulos de anticuerpos antimitocondria iguales o mayores a 1/40 y
5. Una biopsia hepática compatible o diagnóstica de la enfermedad (cuadro 1).

CUADRO 1

DATOS CLINICOS, DE LABORATORIO E HISTOLOGICOS DE 4 PACIENTES CON CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Caso	Sexo	Edad	Ictericia Clín.	Prurito	Enf. Asociadas	AAM	IgM	F. Alc. UI/L	Biopsia Estadio
1	Fem.	74	-	+	Esp Crest incomp.	1:40	NI	120	II-III
2	Fem.	83	+	+	Crest incompl.	1:40	NI	304	I
3	Fem.	76	+	+	Sindr. Sjogren	1:40	NI	146	I
4	Fem.	31	+	+	---	---	NI	908	II-III

Fem: Femenina

Esp: Esclerosis. fenómeno de Raymond. Disfunción esofágica. esclerodactilia. teleangiectasias.

NI: Normal

AAM: Anticuerpos antimitocondria

F. Alc. Fosfatasa alcalina.

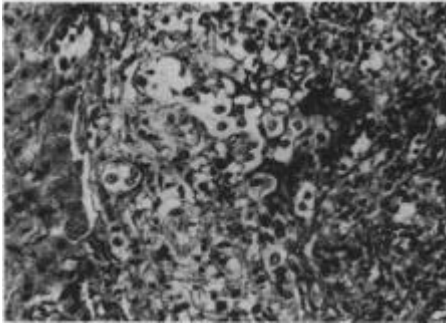


FIG. 1. CASO N°1. Los conductillos biliares contiene células piteliales balonadas y muestran ruptura parcial de los conductillos. X 200.

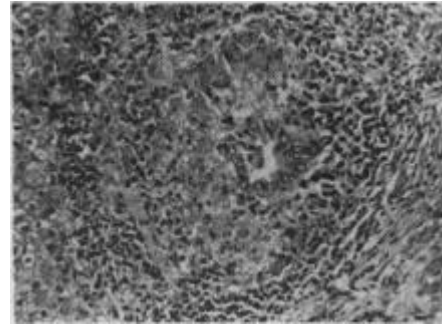


FIG. 2. CASO N°2. Un conductillo biliar intralobullaral-terado y rodeado por macrófagos y células linfoides, formando un granuloma periductal. X 200.

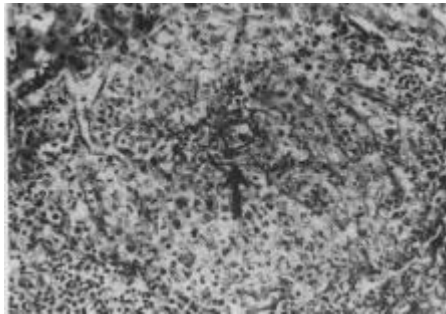


FIG. 3. CASO N°3. El estroma de un conductillo biliar está rodeado por un granuloma. X 200.

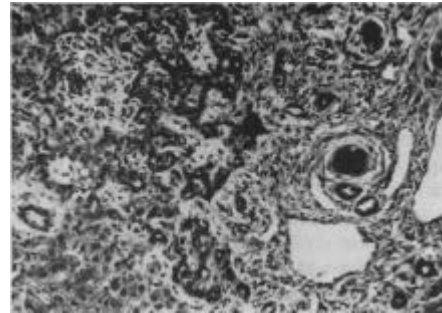


FIG. 4. CASO N° 4. El límite de un espacio porta que presenta gran cantidad de conductillos alterados y rodeado por fibras. X 200.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo se desarrolló dentro del proyecto de hepatopatía por virus B y oncogenesis, financiado parcialmente por el Conicit, San José, Costa Rica.

BIBLIOGRAFIA

1. Brenes, F.; Mekbel, S.; Chan, A.; Miranda, G.; Vargas, J.; Fonseca, J.; Martén, A.; Primer caso reportado de cirrosis biliar primaria en Costa Rica. (Trabajo presentado en el Congreso Nacional y VII Jornadas Latinoamericanas de Hepatología). San José, 1981.
2. Doniach, D. y Walker, J.G.: Progress Report, Mitochondrial antibodies (AMA). *Gut* 1974; 15:664-668.
3. Epstein, O.; Jain, S.; Lee, R.; Cook, D.; Boss, M. Scheuer, P.; Sherlock, S.; D. penicilamine treatment improves survival in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 198; ii: 1276-1280.
4. Fox, R.A.; Scheuer, P.J.; James, D.G., Sharma, O.; Sherlock, S.; Impaired delayed hypersensitivity in primary biliary cirrhosis. *Lancet*, 1969; 1:959- 962.
5. James, O.; Macklon, A.F.; Watson, A.J.; Boss, M.; Scheuer, P.; Sherlock, S.; Primary biliary cirrhosis, a revised clinical spectrum, *Lancet*, 1981; ii: 1278- 1281.
6. Jones, E.A.: Primary biliary cirrhosis and the complement system. *Ann. Intern. Med.* 1979; 90:72-84.
7. MaC Mahon, H.E. y Thannhauses, s.J. Xanthomatus biliary cirrhosis (A clinical syndrome). *Ann. Intern. Med.* 1949; 30:121-125.
8. Mancine, G.; Carbonara, A.O. Heremans, J.F. Inmunochemical quantitation of antigens by radial inmunodiffusion *Inmunochemisfry* 1965; 2: 235-254.
9. Orellana-Alcalde, J.M.; Dominguez, J.P.: Jaundice and oral contraceptive drugs. *Lancet* 1966; ii: 1278-1280.
10. Perez, V.; Gorosdich, S.; de Martire, J.: Oral contraceptives: longterm use produces five structural changes in liver mitochondria. *Science* 1969; 165: 805-807.
11. Peters, S.L. Colangitis destructiva no supurativa (cirrosis biliar primaria). En "Cursillo de patología de Hígado". Editores M. Vargas, F. Hevia, Asociación Costarricense de Hepatología y Servicios de Patología y de Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios, CCSS, San José. 1981; 67-69.
12. Rubin, E.; Schaffner, F.; y Popper, H.; Primary biliary cirrhosis, chronic non-supurative destructive cholangitis. *Am. J. Pathol.*, 1965; 46: 387-407.
13. Sherlock, S. y Scheuer, P.J.: The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. *New Eng. J. Med.* 1973; 289: 674-678.
14. Scheuer, P.J.: Liver biopsy interpretation. Bailliere Tindall, London, 1980.
15. Scheuer, P.J.; Summerfield, J.A. Rifampicin Hepatitis. A clinical and histological study. *Lancet.* 1974; i: 421 -425.