Ictericia Colestásica como manifestación paraneoplásica (Una rara variante del síndrome de Stauffer: A propósito de un reporte de caso y revisión de la literatura)

Cholestatic jaundice as a paraneoplastic manifestation (A rare variant of Stauffer syndrome: On the subject of a case report and literature review)

DOI: 10.46932/sfjdv3n1-037

Received in: Dec 30st, 2021

Accepted in: Jan 1th, 2022

Laura Alejandra León Rivera

Residente tercer año medicina interna
Hospital universitario clínica San Rafael
Carrera 8 # 17-45 Sur, Bogotá, D.C. Colombia
Correo electrónico: lau.leon92@gmail.com

Alfredo Tercero González Hernández

Especialista medicina Interna
Hospital universitario clínica San Rafael
Carrera 8 # 17-45 Sur, Bogotá, D.C. Colombia
Correo electrónico: altergo76@gmail.com

Jhon Fredy Buitrago Bohórquez

Formacion académica: Especialista en Medicina Interna, Universidad fundación de Ciencias de la Salud FUCS

Hospital Universitario clínica San Rafael. Bogotá Colombia
Carrera 8 # 17-45 Sur, Bogotá, D.C. Colombia.
Correo electrónico: jhon.fbb@gmail.com

Daniel Mauricio Núñez Campos.

Formación académica: Especialista en epidemiología clínica Universidad Autónoma de Bucaramanga.
Especialista en Medicina de Emergencias y Desastres, Universidad del Rosario
Hospital Universitario Mayor Mederi. Bogotá Colombia. Cl. 24 #29-45, Bogotá.
Correo electrónico: Danielmnc30@hotmail.com

Jenny Andrea Velásquez Merchán.

Formación académica: Especialista en Medicina Interna Universidad Militar Nueva Granada /
Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva Pontificia Universidad Javeriana.
Hospital Universitario clínica San Rafael. Carrera 8 # 17-45 Sur, Bogotá, D.C. Colombia
Correo electrónico: Prion2@hotmail.com

RESUMEN

El síndrome de Stauffer, es una entidad poco frecuente, descrita por primera vez por el gastroenterólogo Estadounidense Maurice H. stauffer como una manifestación paraneoplásica en una paciente con carcinoma de células renales. Se presenta clásicamente con colestasis sin ictericia, no asociada a una causa aparente o sin enfermedad subyacente (1). Sin embargo, se ha descrito una variante inusual de este síndrome que si cursa con colestasis e ictericia.

La ictericia colestásica que se asocia con malignidad, generalmente es el resultado de la obstrucción de los conductos biliares o metástasis hepáticas, sin embargo se han descrito casos de colestasis no relacionados con la vía biliar y sí como manifestación paraneoplásica de una entidad maligna, descrito como el síndrome de Stauffer caracterizado por ser una entidad clínica que se manifiesta a través de colestasis intrahepática reversible, clásicamente descrita en pacientes con carcinoma de células renales y en menor frecuencia en otras formas como cáncer de próstata, páncreas, broncogénico de pulmón (2). A diferencia de su forma clásica, se ha descrito una variante caracterizada por presentar ictericia generalizada (3). Se describe el caso de un paciente quien ingresa al hospital en contexto de un síndrome icterico descartándose posibles causas obstructivas biliares, infecciosas, autoinmunes e infiltrativas por biopsia hepática. Se diagnostica carcinoma de próstata, se le brinda tratamiento radical y finalmente presenta rápida mejoría clínica.

Palabras clave: Síndrome de Stauffer, Variante de síndrome de Stauffer, Colestasis intrahepática, Trastornos paraneoplásicos, Carcinoma de próstata.

ABSTRACT

Stauffer syndrome is a rare frequency, first described by the American gastroenterologist Maurice H. Stauffer as a paraneoplastic manifestation in a patient with renal cell carcinoma. Classically presents as cholestasis without jaundice not associated with an apparent cause or without underlying disease (1). However, an unusual variant of this syndrome has been described with cholestasis and jaundice. Cholestatic jaundice that is associated with malignancy is generally the result of obstruction of the bile ducts or liver metastases; however, cases of cholestasis not related to the bile duct have been described, but as a paraneoplastic manifestation of a malignant entity, described as Stauffer syndrome characterized by being a clinical entity that manifests itself through reversible intrahepatic cholestasis, classically described in patients with renal cell carcinoma and less frequently in other forms such as prostate, pancreatic, bronchogenic lung cancer (2). Unlike its classic form, a variant characterized by generalized jaundice has been described (3). The case of a patient who is admitted to the hospital in the context of a jaundice syndrome is described, ruling out possible biliary, infectious, autoimmune and infiltrative obstructive causes by liver biopsy. Prostate carcinoma was diagnosed, radical treatment was given, and finally presented rapid clinical improvement.

Keywords: Stauffer syndrome, variant of Stauffer syndrome, Intrahepatic cholestasis, Paraneoplastic disorders, Prostate carcinoma.

1 INTRODUCCIÓN

La colestasis es una característica general que frecuentemente señala la obstrucción de la vía biliar intra o extrahepática por diferentes mecanismos, entre los cuales se pueden mencionar, la cirrosis, estenosis, coledocolitiasis, hepatitis, enfermedades infiltrativas y neoplasias, por lo cual constituye un reto diagnóstico para el clínico. Las neoplasias pueden estar relacionadas directamente cuando existe un proceso metastásico al hígado o por mecanismos que generan compresión en la vía biliar. Sin embargo, se han descrito entidades, como el síndrome de Stauffer a modo de manifestación de neoplasias que pueden originar colestasis y disfunción hepática sin evidenciarse obstrucción hepatobiliar directa(4).

Fue descrito por primera vez en 1961 por el gastroenterólogo Maurice H Stauffer como hepatomegalia nefrogénica sin ictericia y posteriormente la variante asociada a ictericia. Aunque su

mecanismo fisiopatológico aún no está claramente definido, se cree que el tumor primario, secreta ciertas sustancias que estimulan la producción de catepsinas o fosfatasa, contribuyendo al daño hepatocelular(5). Por otro lado, Blay y Col. encontraron niveles elevados de interleucina 6 (IL-6) en pacientes con carcinoma de células renales (6).

Representa una manifestación paraneoplásica que puede estar presente en aproximadamente 3 y 20% de los pacientes con carcinoma renal, sin embargo, se ha señalado en otras patologías malignas como linfomas, Cáncer medular de tiroides, Schwannoma maligno, carcinoma broncogénico de pulmón, Cáncer de próstata, entre otras(5).

Su forma clásica, se caracteriza por presentar fosfatasa alcalina elevada y α -2 globulina, aumento de la VSG, trombocitosis, tiempo prolongado de protrombina y hepatoesplenomegalia. Sin embargo, se ha descrito una variante poco común que se asocia con hiperbilirrubinemia e ictericia (3).

2 CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un varón de 66 años, ingresa al servicio de urgencias por cuadro de una semana de evolución de ictericia generalizada, asociado a astenia, adinamia, pérdida cuantificada de peso. Niega enfermedad hepática o biliar previa, no anemia, no hepatitis, no abuso de drogas o alcohol, no transfusiones, no viajes. Refiere que fue fumador durante 10 años (10-20 cigarrillos al día).

Al examen físico, el paciente lucía crónicamente enfermo y además de constatar la ictericia, se detectó leve dolor abdominal en hipocondrio derecho, sin ascitis ni esplenomegalia.

Dentro de los laboratorios iniciales, se documentó perfil hepático de patrón colestásico y hepatocelular dado por elevación de niveles de bilirrubina a expensas de la fracción directa, además de las transaminasas por encima de 3 veces su límite superior y en mayor medida la Alanina amino transferasa. El hemograma reportó líneas celulares dentro de la normalidad. Fue valorado por el servicio de cirugía general, mediante ultrasonografía abdominal evidenciaron colelitiasis sin colecistitis con vía biliar normal, sin embargo, ante predictores muy fuertes se realizó colangiografía sin lesiones en la vía biliar. Además, se le realizó Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, donde la ampolla de vater, el conducto pancreático, el conducto biliar común y el árbol biliar intrahepático fueron normales.

Rechazando dichas patologías se solicita el concepto al servicio de medicina interna, donde se descarta compromiso por hepatopatías virales (serologías para hepatitis A, B y C, así mismo citomegalovirus, virus del Epstein Barr, virus del herpes simple negativos), causas tóxicas (No consumo de fármacos, no consumo de productos herbales), de depósito (Saturación de transferrina, Ferritina, ceruloplasmina normales) y causas autoinmunes (Anticuerpos antinucleares, Anticuerpos anti-músculo liso, Anticuerpos antimitocondriales *IgG4* negativos), motivo por el cual se solicitó biopsia hepática y se

revaloraron imágenes, encontrando en Tomografía abdominal múltiples imágenes osteolíticas en estructuras óseas visualizadas, en relación con enfermedad ósea secundaria (**Imagen 1**).

Imagen 1. Tomografía axial computarizada: múltiples imágenes osteolíticas a nivel de huesos iliacos.

Se interroga nuevamente al paciente, encontrando síntomas urinarios obstructivos con evidencia de antígeno prostático en valores mayores a 1000, por lo que el servicio de urología consideró neoplasia prostática con indicación de orquiectomía bilateral. En conjunto con servicio de oncología, se plantea la posibilidad de un síndrome de Stauffer, motivo por el cual se realizó seguimiento rutinario de función hepática una vez se inició quimioterapia con Docetaxel más corticoide cada 3 semanas por 3 ciclos.

A continuación, se describe la progresión de bilirrubinas, fosfatasa alcalina y transaminasas durante el tratamiento con quimioterapia (**Gráfico 1 – 4**).

Gráfica 1. Niveles de Bilirrubina total (mg/dl) a través del tiempo, durante tratamiento de quimioterapia.

Gráfica 2. Niveles de Alanino Aminotransferasa (U/l) durante tratamiento de quimioterapia.

Gráfica 3. Niveles de Aspartato Aminotransferasa (U/l) durante tratamiento de quimioterapia.

Gráfica 4. Niveles de fosfatasa alcalina (U/l) durante tratamiento de quimioterapia.

Teniendo en cuenta lo anterior, se descarta una colestasis disociada o anictérica dado a que tanto las bilirrubinas, como la gamma glutamil transpeptidasa y la fosfatasa alcalina se encontraban elevadas. Por otro lado, si bien las transaminasas como indicadores de necrosis hepática se encontraron elevadas, no sobrepasaban más de 10 a 100 veces su límite superior de la normalidad, la relación ALT/Fosfatasa alcalina es menor de 2 y por lo tanto no señalaba un compromiso mixto.

En este caso, un predominio de fosfatasa alcalina (3 a 10 veces los valores normales) sobre ALT y AST (menos de 10 veces los valores normales), favoreció el diagnóstico de colestasis, sobre todo si se acompañó de aumento de la bilirrubina total y de la directa (relación bilirrubina directa/bilirrubina total mayor de 40%).

Finalmente, la biopsia hepática describe hígado con representación de 7 triadas portas, las cuales conservan su arquitectura sin lesión de los conductos biliares y mínimo infiltrado inflamatorio de predominio mononuclear, sin áreas de fibrosis (Tricómico y retículo). En el lobulillo hay tumefacción de los hepatocitos, asociada a colestasis mixta de predominio extracelular, hiperplasia de las células de Kupffer (PAS-D) y ocasionales acidófilos con satelitosis. Las coloraciones de Hierro y PAS fueron negativas, no se identificó infiltración tumoral por lo que las características morfológicas corresponden a

un patrón de obstrucción biliar, sin lesión ductal ni colangitis lo cual está en correlación a la sospecha clínica de síndrome de Stauffer (**imagen 2**). El paciente fue dado de alta, con notable disminución de tinte icterico, mejoría de todas sus variables bioquímicas y con la indicación de continuar quimioterapia de manera ambulatoria. En la actualidad, el paciente culminó de manera satisfactoria los ciclos de quimioterapia hasta el momento con remisión de la enfermedad.

Imagen 2.

Corte hígado. Objetivo 10X: Coloración hematoxilina y eosina: Triada porta con mínimo infiltrado inflamatorio mononuclear, sin fibrosis, se conserva la arquitectura sin lesiones.

Objetivo 40 X: mínimo infiltrado inflamatorio.

Objetivo 40X: coloración PAS diastasa: Hiperplasia de células de Kupffer.

Objetivo 10X: zona reticular sin fibrosis. No se identifica infiltración tumoral.

Tinción tricrómica de Masson sin áreas de fibrosis.

Fuente: Hospital Universitario clínica San Rafael.

3 DISCUSIÓN

La hepatopatía paraneoplásica que se conoce como síndrome Stauffer o síndrome de disfunción hepática nefrogénica. Se consideró inicialmente como una manifestación directamente relacionada con el carcinoma de células renales en donde se observaba alteración en las pruebas de función hepática dado

por fosfatasa alcalina elevada, así como la velocidad de sedimentación globular (VSG), α -2-globulina y γ -glutamyl transferasa, trombocitosis, prolongación del tiempo de protrombina (PT) y hepatoesplenomegalia en ausencia de metástasis hepáticas y de ictericia. Sin embargo, Morla y col, reportaron un caso de carcinoma de células claras de riñón que se presentó con ictericia colestásica paraneoplásica (7).

Los síndromes paraneoplásicos son un conjunto de signos y síntomas que se presentan en pacientes con cáncer en sistemas que no se correlacionan directamente con el tumor primario y normalmente ocurre por sustancias biológicamente activas como hormonas, precursores hormonales y modulación del sistema inmune ya sea por autoinmunidad, complejos inmunes o inmunosupresión y causas aún desconocidas (8).

3.1 EPIDEMIOLOGÍA

Los datos de incidencia del síndrome de Stauffer es muy limitada debido a que la literatura básicamente se centra en reportes de casos, lo que sugiere que es una entidad realmente rara. Se ve en aproximadamente el 3 al 20% de los carcinomas renales (8). Con respecto al cáncer de próstata, se cree que, desde principios de la década de 1990, las tasas de incidencia han aumentado alrededor de dos quintos (41%) en los hombres en el Reino Unido (2015-2017) y Alrededor de 6 de cada 10 casos de cáncer de próstata se diagnostican en una etapa tardía en Escocia (2013-2014) (9).

En Colombia el cáncer de próstata es la primera causa de incidencia y la segunda causa de mortalidad por cancer en los hombres. Aproximadamente se presentan entre 6500 y 8000 casos nuevos cada año, con una mayor incidencia en hombres mayores de 60 años con un riesgo acumulado de tener cáncer de próstata antes de los 75 años del 4,3% (10). El síndrome de Stauffer en pacientes con cáncer de próstata se ha informado en alrededor de 100 casos clínicos desde 1961(1) y hasta la fecha en Colombia no hay suficientes datos del reporte del mismo.

3.2 FISIOPATOLOGÍA

Aunque la fisiopatología de este síndrome paraneoplásico (SPN) no se comprende completamente, se han asociado algunas teorías en las que se mencionan, los posibles efectos de sustancias secretadas por las células neoplásicas como por ejemplo algunas hepatotoxinas o enzimas lisosomales que estimulan a catepsinas o a fosfatasas que llevan al daño celular, además de ser potentes inhibidores de la secreción biliar hepatocelular (11). Por otro lado, reacciones autoinmunes cruzadas entre un antígeno tumoral y una proteína (encargada del transporte de bilirrubina) o hasta el momento la más descrita como la sobreexpresión de citocinas (interleucina [IL]-6, factor estimulante del crecimiento de granulocitos-monocitos), lo cual podría encontrarse una relación positiva entre los niveles de IL-6 y de PCR, así como

de fosfatasa alcalina y GGT, lo que conlleva a pensar que el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti IL6, podría revertir las consecuencias deletéreas de este síndrome (12).

3.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síndromes paraneoplásicos (SPN) generalmente se presentan con manifestaciones clínicas de los trastornos funcionales causados por el tumor primario o metástasis y revierten con el tratamiento del tumor. En el caso del cáncer de próstata, es la segunda neoplasia maligna urológica que se relaciona principalmente con el síndrome paraneoplásico después del carcinoma de células renales. Estos SPN se relacionan con la etapa avanzada del cáncer y puede manifestarse como la primera señal de malignidad. En nuestro caso, los primeros síntomas de presentación fueron la ictericia y la pérdida no intencionada de peso; y aunque el cáncer de próstata es una neoplasia muy frecuente, la colestasis paraneoplásica relacionada con el cáncer de próstata es extremadamente rara (13).

Hasta el momento se han descrito dos variantes o formas de presentación llamadas, variante anictérica, la que fue originalmente descrita y la variante ictérica mucho menos frecuente, que es la que presenta el paciente descrito.

3.4 DIAGNÓSTICO

A la fecha, no existe un consenso global con respecto al diagnóstico definitivo de ese síndrome. El grupo portugués de M. Fontes-Sousa et al en el año 2018, propone unos criterios diagnósticos para el síndrome de colestasis intrahepático paraneoplásico en donde se incluyen ambas variantes de presentación y tienen en cuenta, el diagnóstico histológico de una neoplasia maligna (sobre todo carcinoma de células renales), la colestasis hepática, prolongación del PT, ictericia, prurito y coluria. Se excluyen las metástasis hepáticas o efectos compresivo en el hígado o en la vía biliar, así como la hepatomegalia que puede o no estar presente. Finalmente mencionan que se deben excluir otras causas de colestasis intrahepática y una vez se instaure el tratamiento del tumor primario, las alteraciones hepáticas son naturalmente reversibles. Un recurso como la biopsia hepática, puede ayudar a dar un diagnóstico diferencial más certero (14).

3.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La colestasis desde el punto de vista clínico, se clasifica en agudas o crónicas, ictéricas o anictéricas y tal vez la clasificación más aceptada, intra o extrahepáticas. Así mismo, se mencionan múltiples etiologías que se deben tener en cuenta, entre ellas las causas congénitas, inflamatorias, mecánicas, infecciosas, tóxicas, metabólicas, neoplásicas y paraneoplásicas. (15)

El término intra o extrahepática hace referencia al lugar de la alteración al flujo biliar. Si se encuentra ubicada en cualquier parte entre el citoplasma de los hepatocitos y los conductos biliares de

mediano calibre, la llamamos intrahepática. En las colestasis extrahepáticas la obstrucción se encuentra en los conductos biliares de gran calibre. (16)

A continuación, se elabora un algoritmo de diagnósticos diferenciales en el estudio de un síndrome colestásico intrahepático:

Figura 1. Algoritmo de diagnósticos diferenciales en el estudio de colestasis intrahepática.

En el caso en mención, se excluyeron causas infecciosas, autoinmunes, mecánicas e infiltrativas. La ictericia condujo a sospechar la presencia de metástasis hepáticas las cuales finalmente se descartaron. La biopsia hepática mostró hallazgos compatibles con colestasis mixta de predominio extracelular. Al no encontrar otras causas aparentes, asociamos ambos cuadros al SS y no se tomaron actitudes más agresivas.

Se considera relevante el caso debido a que, hasta la fecha en Colombia, no se han reportado casos de síndrome de Stauffer con su variante icterica la cual es muy infrecuente.

3.6 TRATAMIENTO

Una vez se sospeche el síndrome de Stauffer, el tratamiento se centra en la neoplasia maligna subyacente con su erradicación completa. Mientras tanto, se deben suspender medicamentos que contribuyan a la hepatotoxicidad y se puede brindar tratamiento sintomático para el prurito, el ácido ursodeoxicólico y la colestiramina pueden ser de utilidad (17). Las decisiones futuras estarán encaminadas a dilucidar los mecanismos moleculares que desencadenan este síndrome. Nuestro paciente

en mención recibió manejo con orquiectomía bilateral y desde aquí se pudo evidenciar la mejoría clínica y el descenso de los marcadores bioquímicos a nivel hepático. Posteriormente fue llevado a manejo anti androgénico y quimioterapéutico para el cáncer de próstata, con esto presento normalización de variables hepáticas.

4 CONCLUSIONES

El paciente descrito en este caso presentó síntomas clínicos y hallazgos bioquímicos compatibles con ictericia obstructiva, sin tumor o algún componente mecánico que pudiese generar compresión extrínseca del sistema hepatobiliar. El hallazgo de carcinoma de próstata se ajustó a la presentación de la variante del síndrome de Stauffer y como en todos los informes de casos, ya sea clásicos o variantes, las anormalidades bioquímicas hepáticas se normalizaron después del tratamiento radical de la neoplasia, en este caso, la orquiectomía bilateral y quimioterapia. Además, la biopsia hepática mostró una imagen compatible con la colestasis, que es concordante con este síndrome.

Finalmente, el conocimiento y la sospecha de la colestasis intrahepática paraneoplásica o SS es primordial para dar un enfoque adecuado a los pacientes, ya que permite evitar conductas innecesarias que puedan afectar los costos y a su vez pueda proporcionar un reconocimiento temprano de patologías malignas causantes de esta identidad y brindar un tratamiento adecuado, que como se mencionó antes, son situaciones que pueden ser reversibles.

ABREVIATURAS

SS: Síndrome de Stauffer

SPN síndrome paraneoplásicos

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa

PCR: Proteína C reactiva

VSG: Velocidad de sedimentación globular

IL-6. Interleucina 6

PT Tiempo de protrombina

REFERENCIAS

- (1) Romašovs A, Puķītis A, Mokricka V, Frolova E. Stauffer's Syndrome in Patient with Metastatic Prostate Cancer. *Case Rep Urol*. 2019;2019:1–3.
- (2) Bhangoo M, Cheng B, Botta G, Thorson P, Kosty M. Reversible intrahepatic cholestasis in metastatic prostate cancer: An uncommon paraneoplastic syndrome. *Mol Clin Oncol*. 2018;609–12..
- (3) Woldie I, Manickam P, Choi M, Shi D, Burks F, Vaishampayan U. An infrequent variant of Stauffer's syndrome. *Acta Gastroenterol Belg*. 2012;75(3):379–80.
- (4) Kato D, Okwara C, Moreland C, Parker A. Hepatic Dysfunction as a Paraneoplastic Manifestation of Metastatic Prostate Adenocarcinoma. 2014;1–3.
- (5) Rodríguez Collar TL, Pérez M, Borges Sandrino RS, Romero Calderón D. Síndrome de stauffer en paciente con adenocarcinoma renal. *Rev Cuba Urol*. 2017;6(2).
- (6) Harris D, Saif MW. Stauffer' s Syndrome in Pancreatic Cancer: First Case Report Case Presentation. 2017;9(5).
- (7) Dewana SK, Parmar KM, Sharma G, Bansal A, Panwar P, Mavuduru RS. Urology Case Reports Paraneoplastic hepatic dysfunction with jaundice in a case of primary renal synovial sarcoma: A very rare scenario. *Urol Case Reports*. 2019;24(February):100841.
- (8) Vejiga CTDE, Moreno-palacios J, Wingartz-plata H, Moreno-palacios J. Síndrome De Stauffer En Cáncer De Células Transicionales De Vejiga. 2011;64(9):911–3.
- (9) Cancer Research UK. prostate cancer incidence statistics. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/prostate-cancer#heading-Zero> [Access 27/07/2020].
- (10) General S, Social S. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata. 2013.
- (11) Núñez-barreiro LR, Echave-ávalos JA, Gutiérrez-cota F. Síndrome de Stauffer como manifestación de carcinoma renal de células claras Stauffer' s syndrome as manifestation of clear cell renal carcinoma. 2019;35(5):807–12.
- (12) Zare-shahabadi A, Hinostroza-yanahuaya J, Mon-mon C, Ortega-marcos O. cartas al director Síndrome de Stauffer y carcinoma de próstata, dos casos en pacientes de hemodiálisis crónica cartas al director. 2011;10(4):4–5.
- (13) Gökçen P. Paraneoplastic hyperbilirubinemia in metastatic prostate cancer and review of the current literature. 2019;45(1):70–2.
- (14) Fontes-sousa M, D M, Magalhães H, D M, Calais F, D M, et al. Stauffer' s syndrome: A comprehensive review and proposed updated diagnostic criteria. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2018;36(7):321–6.
- (15) Collares Martín, Valverde Marcelo, Fernández Isabel, Ormaechea Gabriela. Colestasis intrahepática: un desafío diagnóstico. *Arch. Med Int*. 2014 Mar; 36(1): 33-38.
- (16) Pérez Fernández T., López Serrano P., Tomás E., Gutiérrez M^a L., Lledó J. L., Cacho G. et al. Abordaje diagnóstico y terapéutico del síndrome colestásico. *Rev. esp. enferm. dig*. 2004 ene;96 (1): 60-73.
- (17) Smith BYPM, Liew M, Parnham A. Understanding Stauffer' s syndrome. 2018;22(4).