

Síndrome de Gilbert, ¿qué es y cómo diagnosticarlo?

Germán Campuzano Maya, MD¹

Resumen: la bilirrubina es el producto principal resultante de la descomposición normal de los glóbulos rojos y, en menor cantidad, de la oxidación de proteínas del grupo heme contenidas en otros grupos celulares. Los niveles de bilirrubina aumentan anormalmente en enfermedades hemolíticas o relacionadas con su metabolismo y excreción hepáticos. El síndrome de Gilbert es la alteración más conocida del metabolismo de la bilirrubina y se manifiesta como un aumento en la bilirrubina no conjugada, debido a una deficiencia de la enzima uridina difosfato glucuronil transferasa (UGT) responsable del proceso de conjugación. La sintomatología de este síndrome es variable y puede modificarse en presencia de enfermedades hemolíticas, hepatopatías y debido al consumo de algunos medicamentos. De forma tradicional, el diagnóstico de un síndrome de Gilbert se realiza por exclusión, ante la presencia de hiperbilirrubinemia leve y en ausencia de una enfermedad hepática o hemolítica. Sin embargo, se han descrito algunas pruebas confirmatorias como la privación calórica, la provocación con ácido nicotínico y, recientemente, la prueba de estímulo con rifampicina. En el presente módulo se realiza una breve revisión del síndrome de Gilbert y se analizan las pruebas de laboratorio clínico disponibles para su diagnóstico, particularmente la prueba de estímulo con rifampicina. Además, se presenta la experiencia con la prueba localmente, en el Laboratorio Clínico Hematológico en Medellín, Colombia.

Palabras clave: hiperbilirrubinemia, síndrome de Gilbert, diagnóstico, prueba de estímulo con rifampicina.

Campuzano-Maya G. Síndrome de Gilbert, ¿qué es y cómo diagnosticarlo? Medicina & Laboratorio 2006; 12: 311-323.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 59. Editora Médica Colombiana S.A., 2006®.



La bilirrubina es un producto tóxico, generado a partir de la oxidación de la porción protoporfirina de las proteínas del grupo heme, como la hemoglobina, la mioglobina y el citocromo P-450. Un individuo con metabolismo normal genera de 250-400 miligramos de bilirrubina al día como producto de la degradación de estas proteínas y bajo condiciones normales, la concentración sérica de la bilirrubina total oscila entre 0,3 y 1 mg/dL [1]. Los niveles de bilirrubina sérica aumentan cuando su producción excede la capacidad metabólica del hígado (4 mg/kg/día) [2] o debido a una alteración de la captación, metabolismo o excreción hepáticas.

El presente módulo tiene como objetivo, hacer una breve revisión bibliográfica del síndrome de Gilbert y analizar las pruebas de laboratorio clínico disponibles para su diagnóstico, en particular la prueba de estímulo con rifampicina.

¹ Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Director, Laboratorio Clínico Hematológico S.A. Medellín, Colombia. Correspondencia: Carrera 43C No. 5-33, Medellín, Colombia. e-mail: gcampuzano@hematologico.com

Definición

El síndrome de Gilbert, se conoce también, en orden alfabético, como disfunción hepática constitucional, enfermedad de Gilbert, enfermedad de Gilbert-Lereboullet, enfermedad de Gilbert-Meulengracht, enfermedad de Meulengracht, hiperbilirrubinemia crónica leve, hiperbilirrubinemia no-conjugada benigna, ictericia familiar, ictericia familiar no-hemolítica no-obstructiva e ictericia juvenil intermitente. Se define como una enfermedad benigna, de herencia autosómica dominante, de penetrancia incompleta [3], caracterizada por hiperbilirrubinemia no conjugada (o indirecta), en ausencia de disfunción hepática y hemólisis [4]. Se produce usualmente por un déficit usualmente parcial, de la conjugación hepática de la bilirrubina [5], alteración resultante de una disminución cercana al 30% en la actividad de la enzima uridina difosfato glucoronil transferasa (UGT) [5-7].

Existen otros tipos de hiperbilirrubinemia hereditaria no conjugada, no hemolítica, asociados al déficit de uridina-difosfato-glucoronil transferasa: el síndrome de Crigler-Najjar tipo I de carácter autosómico recesivo (completo), caracterizado por hiperbilirrubinemia severa y muerte por kernicterus a temprana edad, y el síndrome de Crigler-Najjar tipo II de carácter autosómico dominante (parcial), con hiperbilirrubinemia menos severa (< 20 mg/dL) donde los pacientes usualmente alcanzan la adultez sin alteraciones neurológicas [8].

Historia

El síndrome de Gilbert fue descrito en 1900 por Gilbert, Castaigne y Lereboullet como una nueva forma de ictericia familiar [9]. Fue redefinido un año más tarde por Gilbert y Lereboullet, por lo que también se le conoce como síndrome de Gilbert-Lereboullet [10]. Por muchos años paso inadvertido, hasta que en 1939, Meulengracht, en Alemania, lo redescubrió y publicó un artículo titulado «ictericia intermitente juvenil» (icterus intermittens juvenilis) [11], es por esto que en la literatura alemana se le conoce como el síndrome o la enfermedad de Meulengracht y en la literatura médica mundial, aparte del síndrome de Gilbert, como síndrome o enfermedad de Gilbert-Meulengracht.

Epidemiología

El síndrome de Gilbert es la alteración más común del metabolismo de la bilirrubina, con una frecuencia en la población general de origen caucásico que oscila entre el 3% y el 10% [12-16]. Clínicamente se manifiesta más en hombres que en mujeres (12,4 y 4,8% respectivamente), situación que posiblemente se presenta por una mayor producción de bilirrubina por kilo de peso en el hombre que en la mujer [17] o por la inhibición de la glucuronidación enzimática, derivada de la acción de los andrógenos [5]. En Colombia no hay estudios que permitan establecer cuál es la prevalencia del síndrome de Gilbert, pero de acuerdo con las estadísticas antes citadas [12-14, 16] y teniendo en cuenta el origen étnico de nuestra población, se esperaría que fuese alta.

Metabolismo de la bilirrubina

En estado normal, el 80% de la bilirrubina se origina de los eritrocitos viejos y el 20% restante de la eritropoyesis inefectiva, de la degradación de mioglobina en los músculos y de enzimas que contienen moléculas de heme. Normalmente, más del 90% de la bilirrubina que circula (o se mide en el suero) existe en una forma no conjugada, no-polar, unida a una molécula de

albúmina. De esta forma, ingresa al hepatocito por difusión o transporte a través de la membrana plasmática y se une a la ligandina que previene su retorno al plasma. Como se esquematiza **figura 1**, en el retículo endoplásmico se realiza la glucuronidación por medio de la enzima uridina difosfato glucuronil transferasa, que la convierte en glucurónidos hidrosolubles excretables en la bilis o bilirrubina conjugada [18].

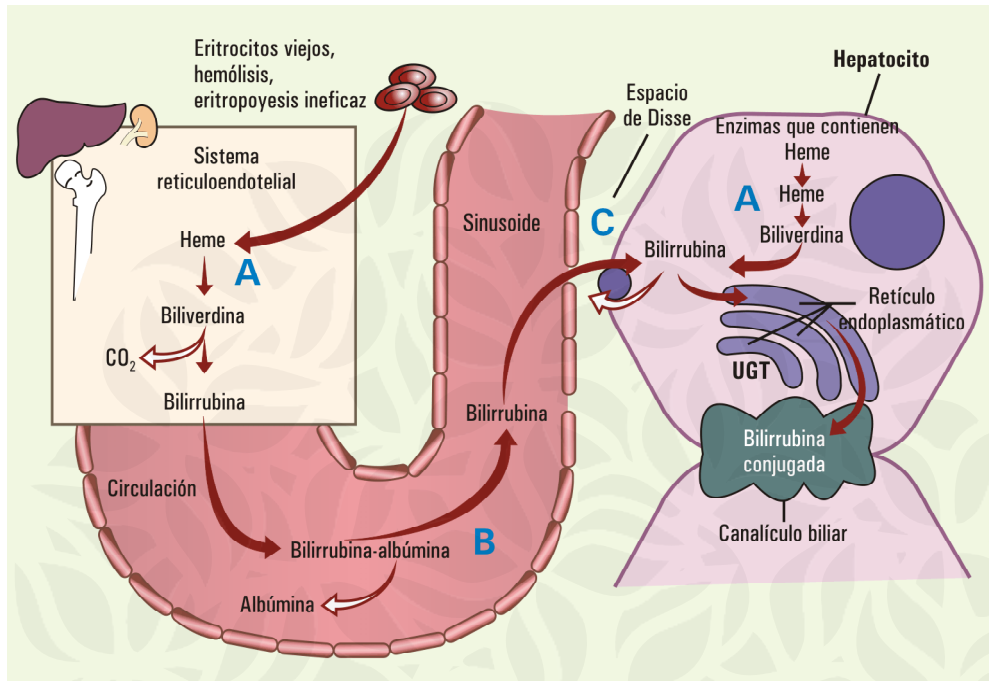


Figura 1. Metabolismo de la bilirrubina. **A.** La destrucción de glóbulos rojos por el sistema retículo endotelial y la degradación de proteínas portadoras del grupo heme, tiene como resultado la producción de biliverdina. Esta última es convertida posteriormente en bilirrubina no conjugada por la enzima heme oxigenasa, quien cataliza el rompimiento de su anillo tetrapirrólico. **B.** La bilirrubina circula en el torrente sanguíneo, en su forma no conjugada, unida a moléculas de albúmina e ingresa al hepatocito a través del espacio de Disse. **C.** En el hepatocito, la bilirrubina se une a ligandinas que impiden su retorno al plasma y es conjugada con ácido glucurónico, esta reacción se denomina glucuronidación y es catalizada por la enzima uridina difosfato glucuronil transferasa (UGT). Finalmente, los glucurónidos de bilirrubina (bilirrubina conjugada) son liberados a los canalículos biliares para su excreción en la bilis.

Patogénesis

El síndrome de Gilbert se presenta como resultado de una alteración a nivel hepático en la conjugación de la bilirrubina. El principal defecto bioquímico en esta entidad es la deficiencia hepática de la enzima uridina difosfato glucuronil transferasa [7], los pacientes afectados por este síndrome tienen una mutación en la región del gen que codifica para esta enzima [19] y por lo tanto presentan un déficit parcial en la conjugación hepática de la bilirrubina, que se manifiesta como hiperbilirrubinemia de predominio no conjugado ó indirecta.

Genética del síndrome de Gilbert

El tipo de herencia del síndrome de Gilbert pareciera no estar del todo clara, Aono y colaboradores plantean la posibilidad de que se trate de una mutación heterocigota en la región que codifica la enzima uridina difosfato glucoronil transferasa, heredada en forma autosómica dominante; los individuos homocigóticos para esta mutación podrían tener fenotípicamente un síndrome de Crigler-Najjar tipo 1 ó 2 [20]. Sin embargo, siendo la prevalencia del síndrome de Gilbert tan elevada, resulta extraña la baja prevalencia de pacientes con síndrome de Crigler-Najjar.

Por el contrario, Bosma y colaboradores han sugerido que el defecto genético en el síndrome de Gilbert, consiste en la inserción de un par de bases extras en la región promotora (TATA box) del gene que codifica la enzima uridina difosfato glucoronil transferasa, localizada en el cromosoma 2, heredado en forma autosómica recesiva [5].

Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes con síndrome de Gilbert son asintomáticos. En algunas circunstancias, se presenta un moderado tinte icterico que aumenta con estados de estrés, deshidratación, ayuno prolongado, traspaso y el periodo menstrual en las mujeres. Se manifiesta entre la segunda y tercera décadas de la vida [21], con periodos intermitentes de ictericia y valores de bilirrubina normal alta o ligeramente elevada [21]. Algunos individuos pueden presentar además dolor abdominal superior, intolerancia a las grasas y fatigabilidad.

En algunas situaciones clínicas en donde hay hiperbilirrubinemia, la asociación con el síndrome de Gilbert hace que ésta sea más intensa, situación que aumenta significativamente la posibilidad de complicaciones médicas relacionadas con la formación de cálculos de bilirrubinato. A continuación, se analizarán algunas enfermedades que pueden asociarse y cursar con niveles de bilirrubina mayores que los esperados en los pacientes con síndrome de Gilbert, ocasionando una mayor predisposición al desarrollo de coledocitis.

Síndrome de Gilbert e ictericia del recién nacido

En los niños recién nacidos con síndrome de Gilbert, la ictericia neonatal aumenta [22, 23], principalmente en los dos primeros días de vida [24]. Además, se produce una ictericia prolongada debido al retardo en la disminución de los niveles de bilirrubina [25].

Síndrome de Gilbert y talasemia

Se puede presentar hiperbilirrubinemia en pacientes portadores del gen del síndrome de Gilbert y un rasgo (heterocigoto u homocigótico) para β -talasemia [26-34]. También se presenta en casos de α -talasemia [35] y en la enfermedad de hemoglobina H [36]. En estas situaciones, la hiperbilirrubinemia se presenta como resultado de una inadecuada depuración de la bilirrubina, debido a la destrucción anormal (hemólisis) de eritrocitos, lo que incrementa la frecuencia de coledocitis por cálculos de bilirrubina [31, 33, 36].

Síndrome de Gilbert y deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

En pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y síndrome de Gilbert, la intensidad de la hiperbilirrubinemia puede aumentar [37]. Esta asociación en niños recién

nacidos, puede explicar muchos casos de ictericia potencialmente fatal [27, 37-47]. De esta forma, individualmente y en ausencia de factores genéticos o ambientales adicionales, ambas condiciones son generalmente benignas. Sin embargo, en combinación pueden producir manifestaciones severas [48].

Síndrome de Gilbert y esferocitosis hereditaria

En la literatura médica mundial hay varios informes sobre la coexistencia del síndrome de Gilbert y la esferocitosis hereditaria [49], situación que se acompaña de un mayor grado de hiperbilirrubinemia con formación de cálculos de bilirrubinato [49-52], estas consecuencias podrían minimizarse tras la realización de la esplenectomía [53].

Síndrome de Gilbert y medicamentos

El uso de algunos medicamentos en pacientes con síndrome de Gilbert, amerita un análisis particular. Los medicamentos para los cuales la glucuronidación constituye la principal vía de eliminación, son un potencial riesgo toxicológico en los pacientes con este síndrome. Dentro de las drogas con esta interacción, vale la pena señalar las siguientes: el acetaminofen (paracetamol) [54-58]; citostáticos [59], especialmente con doxorubicina [60]; algunos antibióticos como el cloranfenicol [61] y la josamicina; [62]; la anestesia general [63]; algunas drogas sicotrópicas y antidepresivos [64] como el lorazepam [65, 66], la olanzapina [67] y el oxazepam [65]; los medicamentos a base de estradiol [61, 68]; la tolbutamida [61, 69]; la papaverina [70] y las estatinas [71], entre otros. En los casos donde se formula alguno de los medicamentos citados es recomendable considerar la posibilidad de estar frente a un paciente con síndrome de Gilbert y asegurarse de lo contrario con la medición, al menos, de bilirrubina sérica.

Síndrome de Gilbert y otras enfermedades

Otras enfermedades, diferentes a las descritas en los subtítulos anteriores, pueden cursar atípicamente cuando se asocian con el síndrome de Gilbert. Enumeradas alfabéticamente son: la agenesia de vesícula biliar [72], la anemia falciforme [34, 73-75], la anemia hemolítica autoinmune [76], la anorexia nerviosa [77], la apendicitis aguda [78, 79], la deficiencia de fosfofructoquinasa (enfermedad de Tarui) [80], la enfermedad de Hansen [81], la presencia de esplenomegalia, independientemente de la causa [82, 83], la esquizofrenia [84-86], la estenosis hipertrófica del píloro [87-89], la hepatitis crónica activa [90], la hiperlipidemia esencial [91], la hiperosmia periódica [92], la incompatibilidad ABO [93], la macroamilasemia [94], el retardo en el vaciamiento gástrico [95], el síndrome de Crigler-Naijar [96-98], el síndrome de Dubin-Johnson [99] y el síndrome de fatiga crónica [100, 101]. La bilirrubina también puede aumentarse en los pacientes sometidos a trasplante de hígado [102-105].

Síndrome de Gilbert y enfermedades cardiovasculares

Mención especial debe hacerse al papel protector que tiene el síndrome de Gilbert contra las enfermedades cardiovasculares [106, 107]. Vitek y colaboradores estudiaron esta relación en 40 pacientes mayores de 50 años con diagnóstico de síndrome de Gilbert y encontraron que la prevalencia de enfermedad isquémica coronaria era del 2%, mientras que en la población general era de 12,1% ($p < 0,05$), probablemente debido al efecto antioxidante de la bilirrubina, en particular su fracción alfa [107].

Diagnóstico

El diagnóstico de síndrome de Gilbert se realiza por exclusión, en pacientes que presentan hiperbilirrubinemia generalmente moderada, con bilirrubina total por debajo de 3 mg/dL [15], de predominio no conjugada (indirecta) y en ausencia de enfermedad hepática o hemólisis [21, 108]. Por lo tanto, antes de establecer el diagnóstico de síndrome de Gilbert es mandatorio descartar una enfermedad hepática, mediante el estudio de electroforesis de proteínas (albúmina), tiempo de protrombina, alanino aminotransferasa (TGO), aspartato aminotransferasa (TGP), fosfatasa alcalina y gammaglutamil transferasa o una enfermedad hemolítica, mediante el estudio de sangre (hemograma completo), deshidrogenasa láctica y recuento de reticulocitos (idealmente con citometría de flujo) [109]. Es importante enfatizar que la biopsia hepática no está indicada en el diagnóstico [21, 110]. En la **tabla 1** se especifican algunas de las características que diferencian los síndromes hiperbilirrubinemicos hereditarios no conjugados, por déficit de glucuronil transferasa.

Tabla 1. Hiperbilirrubinemias hereditarias no conjugadas por déficit de glucuronil transferasa

Síndrome	Gilbert	Crigles-Najjar I	Crigles-Najjar II
Herencia	AD	AR	AD
Bilirrubina	<5 mg/dL	>20 mg/dL	<20 mg/dL
Otras pruebas de función hepática	Normales	Normales	Normales
Histología	Normales	Normales	Normales
Actividad glucuronil transferasa	Disminuida	Ausente	Muy disminuida
Respuesta al fenobarbital	Si	No	Si
Pronóstico	Bueno	Kernicterus	Bueno

AD: Autosómico dominante
AR: Autosómico resesivo

La diferencia entre los casos leves de síndrome de Gilbert y un estado normal, es difícil de determinar ya que la concentración de bilirrubina puede fluctuar en un mismo individuo. Por consiguiente, cuando se sospecha clínicamente o por laboratorio, está indicado el estudio confirmatorio con una de las pruebas que a continuación se analizarán.

Diagnóstico confirmatorio del síndrome de Gilbert

Dentro de las opciones para establecer el diagnóstico de síndrome de Gilbert tradicionalmente se han utilizado dos pruebas: (1) la prueba de privación calórica, en la cual se determina la variación de la bilirrubina tras una dieta de 300 a 400 calorías/día durante 24 horas y se considera positiva cuando su concentración se eleva en un 100% con respecto al valor basal. [111-117] y (2) la prueba de provocación con ácido nicotínico, en la que luego de una noche de ayuno se administra ácido nicotínico intravenoso y se evalúa la variación de la bilirrubina a las 4 horas [118-120]. Recientemente se descubrió la prueba de estímulo con rifampicina [121], objeto de esta revisión.

Prueba de rifampicina

La rifampicina induce insoenzimas del citocromo P-450 y compite por vías excretorias en el hígado a nivel celular [122]. Estas propiedades de la rifampicina pueden elevar los niveles de bilirrubina en los pacientes con síndrome de Gilbert y en este sentido utilizan esta característica como prueba de diagnóstico en pacientes sospechosos de tener este síndrome [123].

Erdil y colaboradores, en 2001, compararon la prueba de rifampicina con la prueba de restricción calórica en 22 pacientes con síndrome de Gilbert y en 15 pacientes con hepatopatía crónica, teniendo como controles a 20 individuos sanos. La prueba de rifampicina se practicó con 600 mg de rifampicina vía oral midiendo la bilirrubina antes y 4 horas después de la rifampicina; la prueba de deprivación se hizo con 400 kcal en 24 horas y muestras al inicio y 24 horas después. La bilirrubina no conjugada se elevó con la pruebas de rifampicina y la deprivación calórica en todos los pacientes con síndrome de Gilbert, en ninguno de los controles y en el 50% de los pacientes con hepatopatía crónica para ambas pruebas, interpretándose como falta de especificidad, con un alto porcentaje de resultados falsos positivos [124]. En el mismo año, Murthy y colaboradores modificaron la prueba de rifampicina aumentando la dosis a 900 mg, con toma de muestras para bilirrubinemia basal (0), 2, 4 y 6 horas posrifampicina, encontrando una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico, del 100% al comparar 15 pacientes con síndrome de Gilbert con 10 controles sanos, como se observa en la **figura 2** [121]. En el medio, en el Laboratorio Clínico Hematológico en Medellín, Colombia, se han estudiado 5 pacientes con diagnóstico de síndrome de Gilbert, en donde, como se observa en la **figura 3**, se reproducen fielmente los hallazgos de Murthy y colaboradores [121].

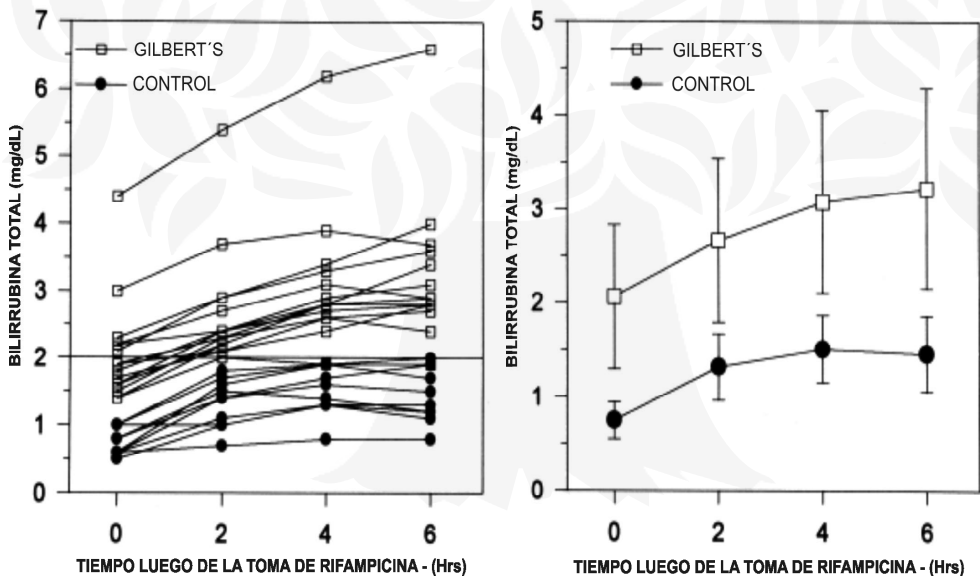


Figura 2. La gráfica de la izquierda muestra los niveles de bilirrubina sérica obtenidos por Murthy y colaboradores. En cada uno de los pacientes con síndrome de Gilbert y en los pacientes control, antes (0) y 2, 4 y 6 horas después de la administración de 900 mg rifampicina. La gráfica de la derecha muestra el promedio de los resultados obtenidos en cada uno de los grupos de pacientes. Tomado de **Murthy y colaboradores**. The utility of rifampin in diagnosing Gilbert's syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1150-1154 [121].

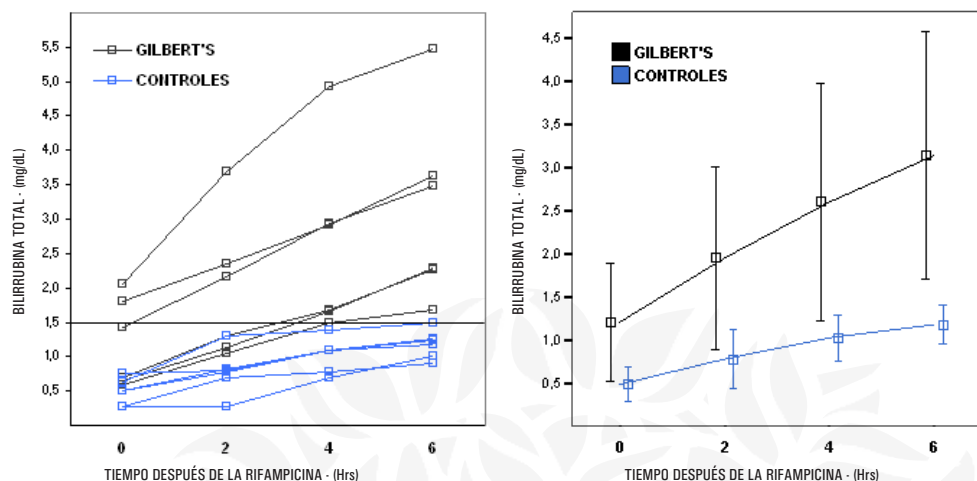


Figura 3. La gráfica de la izquierda muestra los niveles de bilirrubina sérica obtenidos en el Laboratorio Clínico Hematológico de Medellín, en cada uno de los 5 pacientes con síndrome de Gilbert y en los pacientes control, antes (0) y 2, 4 y 6 horas después de la administración de 900 mg rifampicina. La gráfica de la derecha muestra el promedio de los resultados obtenidos en cada uno de los grupos de pacientes. Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

Summary: Bilirubin is the main product of the red blood cells breakdown and in small quantities, of the oxidation of hem proteins contained within different cellular groups. Bilirubin levels can abnormally increase in hemolytic and hepatic diseases, related with the bilirubin metabolism and excretion. Gilbert's syndrome is the more known bilirubin metabolism disease and manifests like an increase in the non conjugated bilirubin, caused by a uridine diphosphate glucuronyl transferase enzyme (UGT) deficiency, necessary for the bilirubin conjugation process. Symptoms are variable and can be modified in presence of hemolytic and hepatic diseases or because consumption of some medicaments. Traditionally, the Gilbert's syndrome diagnosis is done in presence of mild hyperbilirubinemia and after exclusion of hepatic or hemolytic diseases. However, some confirmation tests have been described like caloric deprivation, nicotinic acid provocation and, recently, the rifampin stimulus test. In this module we present a brief review of the Gilbert's syndrome and we analyze the available diagnostic tests, particularly the rifampin test. We present our local experience in the Laboratorio Clínico Hematológico in Medellín, Colombia.

Keywords: hyperbilirubinemia, Gilbert's syndrome, diagnosis, rifampin stimulus test.

Campuzano-Maya G. Gilbert's syndrome, ¿what is and how to diagnose it? *Medicina & Laboratorio* 2006; 12: 311-323.

Module 1 (Clinic and laboratory), number 59. Editora Médica Colombiana S.A., 2006®.

Bibliografía

1. **Roy Chowdhury J, Wolko; AW, Roy Chowdhury N, Arias IM.** Falta (buscar). In: *The metabolic basis of inherited diseases*, C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly and D. Valle. 1995; McGraw-Hill, New York. 2161-2208.
2. **Balestrieri WF.** Conference summary: mechanisms and management of pediatric hepatobiliary disease. *J Ped Gastroent Nutr* 1990; 10: 138-147.

3. **Thompson RPH.** Genetic transmission of Gilbert's syndrome. In: *Familial hyperbilirubinemia*, L. Okolicsanyi. 1981; Chichester: John Wiley, 91-97.
4. **Bosma PJ.** Inherited disorders of bilirubin metabolism. *J Hepatol* 2003; 38: 107-117.
5. **Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, et al.** The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 1171-1175.
6. **Arias IM, London IM.** Bilirubin glucuronide formation in vitro; demonstration of a defect in Gilbert's disease. *Science* 1957; 126: 563-564.
7. **Black M, Billing BH.** Hepatic bilirubin UDP-glucuronyl transferase activity in liver disease and Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1969; 280: 1266-1271.
8. **Jansen PL.** Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome. *Eur J Pediatr* 1999; 158 Suppl 2: S89-94.
9. **Gilbert A, Castaigne MJ, Lereboullet P.** De l'ictère familial. Contribution à l'étude de la diathèse biliaire. *Bulletin de la Société des médecins des hôpitaux de Paris* 1900; 17: 948-959.
10. **Gilbert A, Lereboullet P.** La cholémie simple familiale. *Semaine Médicale, Paris* 1901; 21: 241-243.
11. **Meulengracht E.** Icterus intermittens juvenilis (chronischer intermittierender juveniler subikterus). *Klinische Wochenschrift, Berlin* 1939; 45: 118-121.
12. **Watson KJ, Gollan JL.** Gilbert's syndrome. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1989; 3: 337-355.
13. **Fevry J.** Pathogenesis of Gilbert's syndrome. *Eur J Clin Invest* 1981; 11: 417-418.
14. **Berk PD.** Bilirubin metabolism and the hereditary hyperbilirubinemias. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 321-322.
15. **Berk PD, Noyer CM.** The familial unconjugated hyperbilirubinemias. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 356-385.
16. **Le Bihan-Levaufre B, Francoal J, Chalas J, Trioche P, Capel L, Lindenbaum A, et al.** [Genetic incidence of Gilbert's syndrome in France]. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 557-558.
17. **Sieg A, Arab L, Schlierf G, Stiehl A, Kommerell B.** [Prevalence of Gilbert's syndrome in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112: 1206-1208.
18. **Iyanagi T, Emi Y, Ikushiro S.** Biochemical and molecular aspects of genetic disorders of bilirubin metabolism. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1407: 173-184.
19. **Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B.** Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996; 347: 578-581.
20. **Aono S, Adachi Y, Uyama E, Yamada Y, Keino H, Nanno T, et al.** Analysis of genes for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in Gilbert's syndrome. *Lancet* 1995; 345: 958-959.
21. **Fevry J, Blanckaert N.** Hyperbilirubinemia. In: *Textbook of clinical hepatology*, J. Bircher, J. P. Benhamon, N. Mc Intyre, M. Rizzetto and J. Rodes. 2nd ed, 1999; Oxford Medical Publications, Oxford. 1435-1443.
22. **Monaghan G, McLellan A, McGeehan A, Li Volti S, Mollica F, Salemi I, et al.** Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. *J Pediatr* 1999; 134: 441-446.
23. **Roy-Chowdhury N, Deocharan B, Bejjanki HR, Roy-Chowdhury J, Koliopoulos C, Petmezaki S, et al.** Presence of the genetic marker for Gilbert's syndrome is associated with increased level and duration of neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2002; 91: 100-101.
24. **Bancroft JD, Kreamer B, Gourley GR.** Gilbert's syndrome accelerates development of neonatal jaundice. *J Pediatr* 1998; 132: 656-660.
25. **Laforgia N, Faienza MF, Rinaldi A, D'Amato G, Rinaldi G, Iolascon A.** Neonatal hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome. *J Perinat Med* 2002; 30: 166-169.
26. **Galanello R, Perseu L, Melis MA, Cipollina L, Barella S, Giagu N, et al.** Hyperbilirubinaemia in heterozygous beta-thalassaemia is related to co-inherited Gilbert's syndrome. *Br J Haematol* 1997; 99: 433-436.
27. **Sampietro M, Lupica L, Perrero L, Comino A, Martinez di Montemuro F, Cappellini MD, et al.** The expression of uridine diphosphate glucuronosyltransferase gene is a major determinant of bilirubin level in heterozygous beta-thalassaemia and in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Br J Haematol* 1997; 99: 437-439.
28. **Tzetzis M, Kanavakis E, Tsezou A, Ladis V, Pateraki E, Georgakopoulou T, et al.** Gilbert's syndrome associated with beta-thalassaemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18: 477-484.
29. **Borgna-Pignatti C, Rigon F, Merlo L, Chakrok R, Micciolo R, Perseu L, et al.** Thalassaemia minor, the Gilbert mutation, and the risk of gallstones. *Haematologica* 2003; 88: 1106-1109.
30. **Singh G, Agarwal MP.** Concomitant Gilbert's syndrome and thalassaemia trait. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 316-317.
31. **Au WY, Cheung WC, Chan GC, Ha SY, Khong PL, Ma ES.** Risk factors for hyperbilirubinemia and gallstones in Chinese patients with beta-thalassaemia syndrome. *Haematologica* 2003; 88: 220-222.

32. **Galanello R, Cipollina MD, Dessi C, Giagu N, Lai E, Cao A.** Co-inherited Gilbert's syndrome: a factor determining hyperbilirubinemia in homozygous beta-thalassemia. *Haematologica* 1999; 84: 103-105.
33. **Galanello R, Piras S, Barella S, Leoni GB, Cipollina MD, Perseu L, et al.** Cholelithiasis and Gilbert's syndrome in homozygous beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2001; 115: 926-928.
34. **Kalotychnou V, Antonatou K, Tzanetea R, Terpos E, Loukopoulos D, Rombos Y.** Analysis of the A(TA)_nTAA configuration in the promoter region of the UGT1 A1 gene in Greek patients with thalassemia intermedia and sickle cell disease. *Blood Cells Mol Dis* 2003; 31: 38-42.
35. **Koiso H, Kin Y, Narahara N, Tamura J, Naruse T, Karasawa M, et al.** [alpha-thalassemia accompanied with Gilbert's syndrome]. *Rinsho Ketsueki* 1998; 39: 703-708.
36. **Au WY, Cheung WC, Hu WH, Chan GC, Ha SY, Khong PL, et al.** Hyperbilirubinemia and cholelithiasis in Chinese patients with hemoglobin H disease. *Ann Hematol* 2005; 84: 671-674.
37. **Iolascon A, Faienza MF, Giordani L, Perrotta S, Ruggiu G, Meloni GF, et al.** Bilirubin levels in the acute hemolytic crisis of G6PD deficiency are related to Gilbert's syndrome. *Eur J Haematol* 1999; 62: 307-310.
38. **Iolascon A, Faienza MF, Perrotta S, Meloni GF, Ruggiu G, del Giudice EM.** Gilbert's syndrome and jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient neonates. *Haematologica* 1999; 84: 99-102.
39. **Cappellini MD, Martinez di Montemuros F, Sampietro M, Tavazzi D, Fiorelli G.** The interaction between Gilbert's syndrome and G6PD deficiency influences bilirubin levels. *Br J Haematol* 1999; 104: 928-929.
40. **Galanello R, Cipollina MD, Carboni G, Perseu L, Barella S, Corrias A, et al.** Hyperbilirubinemia, glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency and Gilbert's syndrome. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 914-916.
41. **Herschel M, Beutler E.** Low glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme activity level at the time of hemolysis in a male neonate with the African type of deficiency. *Blood Cells Mol Dis* 2001; 27: 918-923.
42. **Kaplan M.** Genetic interactions in the pathogenesis of neonatal hyperbilirubinemia: Gilbert's syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Perinatol* 2001; 21 Suppl 1: S30-34; discussion S35-39.
43. **Beutler E, Gelbart T, Miller W.** Severe jaundice in a patient with a previously undescribed glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutation and Gilbert's syndrome. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28: 104-107.
44. **Herschel M, Ryan M, Gelbart T, Kaplan M.** Hemolysis and hyperbilirubinemia in an African American neonate heterozygous for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Perinatol* 2002; 22: 577-579.
45. **Costa E, Vieira E, Cleto E, Cabeda JM, Pinho L, Coimbra E, et al.** [Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, neonatal hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome]. *Acta Med Port* 2002; 15: 409-412.
46. **Nicolaidou P, Kostaridou S, Mavri A, Galla A, Kitsiou S, Stamoulakatou A.** Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and Gilbert's syndrome: a gene interaction underlies severe jaundice without severe hemolysis. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22: 561-566.
47. **Radu P, Atsmon J.** Gilbert's syndrome--clinical and pharmacological implications. *Isr Med Assoc J* 2001; 3: 593-598.
48. **Kaplan M, Hammerman C, Beutler E.** Hyperbilirubinaemia, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and Gilbert's syndrome. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 195.
49. **del Giudice EM, Perrotta S, Nobili B, Specchia C, d'Urzo G, Iolascon A.** Coinheritance of Gilbert's syndrome increases the risk for developing gallstones in patients with hereditary spherocytosis. *Blood* 1999; 94: 2259-2262.
50. **Katz ME, Weinstein IM.** Extreme hyperbilirubinemia in a patient with hereditary spherocytosis, Gilbert's syndrome, and obstructive jaundice. *Am J Med Sci* 1978; 275: 373-379.
51. **Economou M, Tsatra I, Athanassiou-Metaxa M.** Simultaneous presence of Gilbert's syndrome and hereditary spherocytosis: interaction in the pathogenesis of hyperbilirubinemia and gallstone formation. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 493-495.
52. **Tamary H, Aviner S, Freud E, Miskin H, Krasnov T, Schwarz M, et al.** High incidence of early cholelithiasis detected by ultrasonography in children and young adults with hereditary spherocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 952-954.
53. **Berk PD, Berman MD, Blitzer BL, Chretien P, Martin JF, Scharschmidt BF, et al.** Effect of splenectomy of hepatic bilirubin clearance in patients with hereditary spherocytosis. Implications for the diagnosis of Gilbert's syndrome. *J Lab Clin Med* 1981; 98: 37-45.
54. **Douglas AP, Savage RL, Rawlins MD.** Paracetamol (acetaminophen) kinetics in patients with Gilbert's syndrome. *Eur J Clin Pharmacol* 1978; 13: 209-212.
55. **Ullrich D, Sieg A, Blume R, Bock KW, Schroter W, Bircher J.** Normal pathways for glucuronidation, sulphation and oxidation of paracetamol in Gilbert's syndrome. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 237-240.
56. **De Morais SM, Uetrecht JP, Wells PG.** Decreased glucuronidation and increased bioactivation of acetaminophen in Gilbert's syndrome. *Gastroenterology* 1992; 102: 577-586.
57. **Esteban A, Perez-Mateo M.** Gilbert's disease: a risk factor for paracetamol overdose? *J Hepatol* 1993; 18: 257-258.

58. **Esteban A, Perez-Mateo M.** Heterogeneity of paracetamol metabolism in Gilbert's syndrome. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1999; 24: 9-13.
59. **Bourdeaut F, Matei L, Labrune P, Francoual J, Orbach D, Doz F.** Gilbert's syndrome revealed during chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 400-401.
60. **Cupp MJ, Higa GM.** Doxorubicin dosage guidelines in a patient with hyperbilirubinemia of Gilbert's syndrome. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 1026-1029.
61. **Yamreudeewong W, Fazio A, Givler DN, Krier BP.** Review of drug use in Gilbert's syndrome. *J Pharm Technol* 1990; 6: 111-113.
62. **Okolicsanyi L, Venuti M, Strazzabosco M, Biral A, Orlando R, Iemmolo RM, et al.** Pharmacokinetics of Josamycin in patients with liver cirrhosis and Gilbert's syndrome after repeated doses. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985; 23: 434-438.
63. **Hargreaves J.** Anaesthesia and Gilbert's syndrome. *Anaesthesia* 1985; 40: 595-596.
64. **Durst R, Jabotinsky-Rubin K, Dorevitch A, Kikinzon L, Tur-Kaspa R.** Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) and concurrent psychotropic drug administration. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26: 49-52.
65. **Shader RI, Divoll M, Greenblatt DJ.** Kinetics of oxazepam and lorazepam in two subjects with Gilbert's syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1981; 1: 400-402.
66. **Herman RJ, Chaudhary A, Szakacs CB.** Disposition of lorazepam in Gilbert's syndrome: effects of fasting, feeding, and enterohepatic circulation. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 978-984.
67. **Martin-Escudero JC, Duenas-Laita A, Perez-Castrillon JL, Herreros-Fernandez V.** Olanzapine toxicity in unconjugated hyperbilirubinaemia (Gilbert's syndrome). *Br J Psychiatry* 2003; 182: 267.
68. **Macklon AF, Savage RL, Rawlins MD.** Gilbert's syndrome and drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4: 223-232.
69. **Carulli N, Ponz de Leon M, Mauro E, Manenti F, Ferrari A.** Alteration of drug metabolism in Gilbert's syndrome. *Gut* 1976; 17: 581-587.
70. **Danks JL, Jackson AF.** Sensitivity to papaveretum in Gilbert's disease. *Anaesthesia* 1991; 46: 998-999.
71. **Cummings MH, Watts GF.** Drug treatment of hypercholesterolaemia in a patient with Gilbert's syndrome. *Ann Clin Biochem* 1994; 31 (Pt 4): 383-385.
72. **Orlando R, Candiani F, Lirussi F.** Agnesis of the gallbladder associated with Gilbert's syndrome. *Surg Endosc* 2001; 15: 757.
73. **Maddrey WC, Cukier JO, Maglalang AC, Boitnott JK, Odell GB.** Hepatic bilirubin UDP-glucuronyltransferase in patients with sickle cell anemia. *Gastroenterology* 1978; 74: 193-195.
74. **Agbemadzo B, Koduri PR.** Co-inheritance of Gilbert's syndrome and sickle cell anemia. *Am J Hematol* 2002; 69: 86-87.
75. **Borker A, Udall J, Warrier R.** Coexisting Gilbert's syndrome and sickle cell disease. *South Med J* 2002; 95: 939-940.
76. **Lake AM, Truman JT, Bode HH, Tucker JC, Mathis RK.** Marked hyperbilirubinemia with Gilbert's syndrome and immunohemolytic anemia. *J Pediatr* 1978; 93: 812-814.
77. **Maruo Y, Wada S, Yamamoto K, Sato H, Yamano T, Shimada M.** A case of anorexia nervosa with hyperbilirubinaemia in a patient homozygous for a mutation in the bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 547-549.
78. **Lotveit T.** Acute appendicitis in patients with Gilbert's syndrome. *Acta Chir Scand* 1985; 151: 701-702.
79. **Mohamedy I, Mahmood MS, Carroll J, Farrell P.** An unusual presentation of appendicitis. *Ir Med J* 2001; 94: 249.
80. **Fogelfeld L, Sarova-Pinchas I, Meytes D, Barash V, Brok-Simoni F, Feigl D.** Phosphofructokinase deficiency (Tarui disease) associated with hepatic glucuronyltransferase deficiency (Gilbert's syndrome): a case and family study. *Isr J Med Sci* 1990; 26: 328-333.
81. **Banerjee K.** Gilbert's syndrome (Criggler-Najjar type) with Hansen's disease of the dimorphous type. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1982; 50: 509.
82. **De Magalhaes AF, Seva-Pereira A.** [Gilbert's syndrome in patients with splenomegaly]. *Arq Gastroenterol* 1982; 19: 187-189.
83. **Ben Harosh-Katz M, Patlas M, Hadas-Halpern I, Zimran A, Elstein D.** Increased prevalence of cholelithiasis in Gaucher disease: association with splenectomy but not with Gilbert's syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 586-589.
84. **Miyaoka T, Seno H, Itoga M, Iijima M, Inagaki T, Horiguchi J.** Schizophrenia-associated idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 868-871.
85. **Miyaoka T, Seno H, Maeda T, Itoga M, Horiguchi J.** Schizophrenia-associated idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome): 3 case reports. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 299-300.
86. **Miyaoka T, Seno H, Itoga M, Inagaki T, Horiguchi J.** Structural brain changes in schizophrenia associated with idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome): a planimetric CT study. *Schizophr Res* 2001; 52: 291-293.
87. **Labrune P, Myara A, Huguet P, Trivin F, Odievre M.** Jaundice with hypertrophic pyloric stenosis: a possible early manifestation of Gilbert's syndrome. *J Pediatr* 1989; 115: 93-95.

88. **Roth B, Statz A, Heinisch HM.** Jaundice with hypertrophic pyloric stenosis: a possible manifestation of Gilbert's syndrome. *J Pediatr* 1990; 116: 1003.
89. **Tricoche P, Chalas J, Francoual J, Capel L, Lindenbaum A, Odievre M, et al.** Jaundice with hypertrophic pyloric stenosis as an early manifestation of Gilbert's syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 81: 301-303.
90. **Sharma MP, Kar P, Kapila K.** Gilbert's syndrome associated with chronic active hepatitis. *J Assoc Physicians India* 1982; 30: 49-50.
91. **Zoirov PT, Nedosekova NG.** [A case of Favre-Racouchot disease associated with Gilbert's syndrome and essential hyperlipidemia]. *Vestn Dermatol Venerol* 1988; 35-37.
92. **Berlit P, Krause KH, Marx A.** [Periodic hypersomnia and intermittent juvenile icterus. Coincidence or pathogenetic connection?]. *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 110: 656-657.
93. **Kaplan M, Hammerman C, Renbaum P, Klein G, Levy-Lahad E.** Gilbert's syndrome and hyperbilirubinaemia in ABO-incompatible neonates. *Lancet* 2000; 356: 652-653.
94. **Inoue H, Adachi Y, Yamashita M, Nanno T, Katoh H, Enomoto M, et al.** A case of Gilbert's syndrome combined with macroamylasemia. *Gastroenterol Jpn* 1989; 24: 320-324.
95. **Méndez-Sánchez N, González V, Flores A, Martínez M, Graef A, Uribe M.** Delayed gastric emptying in subjects with Gilbert's syndrome. *Hepato-gastroenterology* 2001; 48: 1183-1185.
96. **Fevry J, Blanckaert N, Heirwegh KP, Preaux AM, Berthelot P.** Unconjugated bilirubin and an increased proportion of bilirubin monoconjugates in the bile of patients with Gilbert's syndrome and Crigler-Najjar disease. *J Clin Invest* 1977; 60: 970-979.
97. **Kadokol A, Ghosh SS, Sappal BS, Sharma G, Chowdhury JR, Chowdhury NR.** Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert's syndromes: correlation of genotype to phenotype. *Hum Mutat* 2000; 16: 297-306.
98. **Chalasaní N, Chowdhury NR, Chowdhury JR, Boyer TD.** Kernicterus in an adult who is heterozygous for Crigler-Najjar syndrome and homozygous for Gilbert-type genetic defect. *Gastroenterology* 1997; 112: 2099-2103.
99. **Cebecauerova D, Jirasek T, Budisova L, Mandys V, Volf V, Novotna Z, et al.** Dual hereditary jaundice: simultaneous occurrence of mutations causing Gilbert's and Dubin-Johnson syndrome. *Gastroenterology* 2005; 129: 315-320.
100. **Cleary KJ, White PD.** Gilbert's and chronic fatigue syndromes in men. *Lancet* 1993; 341: 842.
101. **Valesini G, Conti F, Priori R, Balsano F.** Gilbert's syndrome and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1993; 341: 1162-1163.
102. **Gates LK, Jr., Wiesner RH, Krom RA, Steers J, Gores GJ, Hay JE, et al.** Etiology and incidence of unconjugated hyperbilirubinemia after orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1541-1543.
103. **Lachaux A, Aboufadel A, Chambon M, Boillot O, Le Gall C, Gille D, et al.** Gilbert's syndrome: a possible cause of hyperbilirubinemia after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1996; 28: 2846.
104. **Henne-Bruns D, Kremer B.** [Manifestation of Gilbert's syndrome (Meulengracht disease) following orthotopic liver transplantation: a rare cause of postoperative hyperbilirubinemia]. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 596-598.
105. **Henne-Bruns D, Kremer B.** Manifestation of Gilbert's syndrome after orthotopic liver transplantation: rare cause of postoperative hyperbilirubinemia. *Clin Transpl* 1989; 309.
106. **Vitek L.** Does hyperbilirubinemia protect from coronary heart disease? *Am J Cardiol* 2001; 88: 1218.
107. **Vitek L, Jirsa M, Brodanova M, Kalab M, Marecek Z, Danzig V, et al.** Gilbert's syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis* 2002; 160: 449-456.
108. **Thomsen HF, Hardt F, Juhl E.** Diagnosis of Gilbert's syndrome. Reliability of the caloric restriction and phenobarbital stimulation tests. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16: 699-703.
109. **Owens D, Evans J.** Population studies on Gilbert's syndrome. *J Med Genet* 1975; 12: 152-156.
110. **Caldwell CA, Peters MG.** Approach to the patient with jaundice. In: *Textbook of gastroenterology*, T. Yamada, D. H. Alpers, L. Laine, C. Owyang and D. Powell. 3th ed, 1999; Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 926-945.
111. **Felsher BF, Rickard D, Redeker AG.** The reciprocal relation between caloric intake and the degree of hyperbilirubinemia in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1970; 283: 170-172.
112. **Owens D, Sherlock S.** Diagnosis of Gilbert's syndrome: role of reduced caloric intake test. *Br Med J* 1973; 3: 559-563.
113. **Felsher BF, Carpio NM.** Caloric intake and unconjugated hyperbilirubinemia. *Gastroenterology* 1975; 69: 42-47.
114. **Davidson AR, Rojas-Bueno A, Thompson RP, Williams R.** Reduced caloric intake and nicotinic acid provocation tests in the diagnosis of Gilbert's syndrome. *Br Med J* 1975; 2: 480.
115. **Ohkubo H, Musha H, Okuda K.** Studies on nicotinic acid interaction with bilirubin metabolism. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 700-704.
116. **Ashraf W, van Someren N, Quigley EM, Saboor SA, Farrow LJ.** Gilbert's syndrome and Ramadan: exacerbation of unconjugated hyperbilirubinemia by religious fasting. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 122-124.

117. **Mendoza-Hernández JL, García-Paredes J, Larrubia-Marfil JR, Casimiro-Peytavi C, Díaz-Rubio M.** Diagnóstico del síndrome de Gilbert: situación actual del test del ayuno. Revisión de la literatura. *An Med Interna* 1997; 14: 57-61.
118. **Rollinghoff W, Paumgartner G, Preisig R.** Nicotinic acid test in the diagnosis of Gilbert's syndrome: correlation with bilirubin clearance. *Gut* 1981; 22: 663-668.
119. **Horak J, Pokorna B, Mertl L, Kostihova E, Trunecka P.** The nicotinic acid test in the evaluation of unconjugated hyperbilirubinemia. *Z Gastroenterol* 1989; 27: 629-632.
120. **Dickey W, McAleer JJ, Callender ME.** The nicotinic acid provocation test and unconjugated hyperbilirubinaemia. *Ulster Med J* 1991; 60: 49-52.
121. **Murthy GD, Byron D, Shoemaker D, Visweswaraiah H, Pasquale D.** The utility of rifampin in diagnosing Gilbert's syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1150-1154.
122. **Strayhorn VA, Baciewicz AM, Self TH.** Update on rifampin drug interactions, III. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2453-2458.
123. **Velilla-Alcubilla JP, García-Mauriz E, Martínez-Bruna MS, Abinzano ML, Martínez-Velasco MC.** La prueba de rifampicina en el diagnóstico del síndrome de Gilbert. *Aten Primaria* 1993; 11: 84-86.
124. **Erdil A, Kadayifci A, Ates Y, Bagci S, Uygun A, Dagalp K.** Rifampicin test in the diagnosis of Gilbert's syndrome. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 81-83.



Plaza del castillo. Praga, República Checa, diciembre 2005.
Helí Salgado Vélez