

## TRABAJOS ORIGINALES

### I. SINDROME DE DUBIN-JOHNSON

#### Actualización del tema con presentación de dos casos

Dr. Osvaldo M. Troglia

Docente de la Cátedra de Clínica Médica I, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

Médico del Servicio de Gastroenterología del Hospital Central, Mendoza, Argentina.

#### RESUMEN

Se presentan dos casos de síndrome de Dubin-Johnson con revisión de la literatura sobre el tema. Se comenta su mecanismo fisiopatológico como así también sus características clínicas y genéticas.

Entre los procedimientos de diagnóstico se destacan: la elevación tardía de la bromosulfaleína (BSP) inyectada, la especificidad de la prueba de infusión continua con BSP y el dosaje de coproporfirinas urinarias.

Se describe el aspecto laparoscópico del hígado y su histología con el característico pigmento melánico observado por microscopía electrónica y de luz. Se señala la alta incidencia de malformaciones, abortos y mortinatos en mujeres afectadas por el síndrome.

#### SUMMARY

Two cases of Dubin-Johnson syndrome are reported and the literature on the subject is reviewed. Its physiopathology is commented as its clinical and genetic features.

Among the laboratory diagnostic procedures outstands: the secondary rise of sulfobromophthalim, the test of constant infusion of BSP and the urinary coproporphyrin analysis.

The liver changes in peritoneoscopy are described and its histological features seen by both light and electron microscopic observation.

The high incidence of malformations, abortions and stillbirths in women affected by the syndrome is pointed out.

Descrito por primera vez, y casi simultáneamente, en 1954, por Dubin y Johnson<sup>(1)</sup> y por Sprinz y Nelson<sup>(2)</sup>, este síndrome es una forma de ictericia crónica familiar, de aparición intermitente condicionada por hipobilirrubinemias fluctuantes.

No es una entidad frecuente de observación. En la literatura médica nacional revisada son pocas las publicaciones. En nuestra provincia es la primera vez que tenemos oportunidad de estudiar esta afección. Sabemos de otros dos casos no publicados.<sup>(3)</sup> Este síndrome ha sido descrito en ambos sexos y en los más diversos grupos raciales. Su incidencia es elevada entre judíos provenientes de Irán, de allí que autores israelíes

tengan casuísticas numerosas e importantes estudios sobre esta afección.

El síndrome de Dubin-Johnson es familiar y su modo de transmisión no está ligado al sexo. Para los caracteres más estudiados sería heredado en forma autosómica recesiva.<sup>(4, 5, 6)</sup>

Desde el punto de vista clínico la mayoría de estos pacientes permanecen asintomáticos y el examen físico sólo revela una ictericia generalmente moderada. La hepatoesplenomegalia y trastornos dispépticos, descritos más frecuentemente en las primeras publicaciones, son de dudosa vinculación con el síndrome.

La intensidad de la ictericia puede aumentar con afecciones intercurrentes como cuadros

de sepsis, en el posoperatorio o por la ingesta de medicamentos, particularmente anticonceptivos orales que ponen en evidencia la alteración en la capacidad de excreción de aniones orgánicos por el hígado. En las mujeres es el embarazo el que a menudo delata este trastorno, al exacerbar una ictericia inadvertida hasta entonces.

Los exámenes de laboratorio revelan la normalidad de la inmensa mayoría de las pruebas de funcionalismo hepático y análisis de rutina. Son normales el hemograma, el proteinograma electroforético, las transaminasas, fosfatasa alcalina, colesterol, tiempo de protrombina, etc. La bilirrubina sérica está elevada, generalmente entre 2 y 5 mg por 100 ml, pero ocasionalmente puede superar los 20 mg. En la mayoría de los casos, 50 % o más pertenece a la fracción conjugada y se acompaña de bilirrubinuria. Como los niveles de bilirrubina pueden fluctuar, no es extraño encontrar en alguna determinación un nivel normal.

De importancia diagnóstica es la prueba de la bromosulfaleína (BSP). Estos pacientes, luego de la inyección intravenosa de 5 mg por kg de peso del colorante, revelan niveles normales o ligera retención a los 45 minutos (valor normal menor 6 mg %). Pero si se hacen extracciones de sangre a los 90 y 120 minutos, y aun varias horas después, suele encontrarse un aumento en la concentración del colorante. Este fenómeno ha sido atribuido al reflujo de BSP conjugado del hepatocito a la circulación y se presenta en más del 90 % de los sujetos afectados por el síndrome de Dubin-Johnson.<sup>(6, 7, 8)</sup>

De mayor exactitud diagnóstica es el test de infusión continua de BSP que muestra en estos pacientes una capacidad secretoria máxima hepática (Tm) próxima a cero, mientras que la capacidad relativa de almacenamiento (S) es normal. El síndrome de Dubin-Johnson constituye la única afección hepática humana donde se da esta situación.<sup>(9, 10, 11)</sup>

El examen macroscópico del hígado por laparoscopia o durante una intervención quirúrgica, revela un órgano de color gris oscuro o negro verdoso. Aun cuando no se haya practicado laparoscopia, la biopsia percutánea con aguja de Menghini permite sospechar el diagnóstico con el examen ocular, pues el cilindro obtenido suele ser negro, como tinta china, o pardo negruzco.

La microscopia de luz muestra gránulos gruesos de pigmento pardo amarillento, con mayor concentración en el área centrolobulillar. Por lo demás, la arquitectura hepática es normal.<sup>(1, 2, 12)</sup> Por microscopia electrónica el pigmento corresponde a cuerpos densos que consisten en agregados de material denso osmiofílico, mezclados con material fino granular y se ubican dentro de los lisosomas.<sup>(13, 14)</sup> Con respecto a la naturaleza de estas sustancias, la mayoría de los investigadores están de acuerdo en aceptar que es melanina o un derivado de la misma. Las células hepáticas de reciente generación carecen de pigmento. Este se va acumulando con el tiempo, como se pudo observar en portadores del síndrome de Dubin-Johnson que cursaban una hepatitis viral

aguda. Con biopsias seriadas se pudo seguir la secuencia de depósito progresivo del pigmento en las células neoformadas durante la hepatitis. El proceso toma de varias semanas a algunos meses.<sup>(15)</sup>

Trabajos recientes han demostrado que hay una anomalía en la excreción urinaria de coproporfirinas en este síndrome.<sup>(16, 17)</sup> Normalmente, en la orina, se encuentran coproporfirinas en dos formas isoméricas: coproporfirina I y III correspondiendo el 75 %, o más del total, a la coproporfirina III. En el síndrome de Dubin-Johnson la cantidad total de coproporfirina excretada es normal, pero más de 80 % corresponde al tipo isomérico I. Esta prueba de indudable valor permite diferenciar, por medios no cruentos, el síndrome de Dubin-Johnson del síndrome de Rotor.<sup>(6, 18)</sup>

En lo que concierne a la fisiopatología de este trastorno quedan muchas incógnitas por resolver. Un importante avance ha significado el poder estudiar el problema en mutantes de ovejas de la raza Corriedale que presentan una afección que es idéntica, morfológica y funcionalmente, al síndrome de Dubin-Johnson.<sup>(10, 19)</sup> La anomalía fundamental consistiría en un defecto selectivo en la excreción hepática de aniones orgánicos: bilirrubina conjugada, BSP y otros colorantes, medicamentos, sustancias colecistográficas (de ahí la alta incidencia de colecistogramas negativos en estos pacientes), metabolitos de la epinefrina, etc. Sin embargo, la excreción de sales biliares es normal.<sup>(10, 11)</sup> De esto se infiere, además, que el mecanismo de excreción de sales biliares es, al menos en algunos pasos, distinto al de la bilirrubina<sup>(16, 20)</sup> y por ello el síndrome de Dubin-Johnson no es una ictericia colestásica. Arias y colaboradores, buscando la causa íntima de síndrome, vinculan la alteración de las coproporfirinas urinarias y el déficit en la excreción de bilirrubina y otros aniones orgánicos. Postulan como causa probable el déficit de cosintetasa de uroporfirinógeno III que llevaría a una producción hepática reducida de isómeros III de porfirinas y su derivado el hem. Esta hipótesis es puramente especulativa y no ha sido demostrada.<sup>(15)</sup>

## CASUÍSTICA

La historia clínica resumida es la siguiente:

G. V. de B., H. C. 29844, Policlínico Ferrovial de Mendoza.

Paciente de 41 años de edad que ingresó al servicio de toco-ginecología el 20/7/1976 con embarazo de 41 semanas, con contracciones dolorosas espaciadas y pérdida sanguínea por vía genital. El examen al ingreso reveló una paciente lúcida, afebril y marcadamente icterica. Horas después inició trabajo de parto, y como hubiera signos francos de sufrimiento fetal se le practicó intervención cesárea. Se extrajo un niño de sexo femenino que presentaba múltiples malformaciones y que falleció una hora después.

En el puerperio inmediato presentó un cuadro séptico a punto de partida uterino, por lo que fue tratada con gentamicina y penicilina, recupe-

rándose en poco más de una semana. Como en los días subsiguientes persistiera la ictericia, la enferma fue remitida a Clínica Médica para su estudio. En el interrogatorio, nos reveló que en embarazos anteriores también había estado ictericia y que probablemente "siempre había sido un poco amarilla", circunstancia a la que no prestó mayor atención. Cinco años antes un médico le señaló que estaba ictericia. Luego de diversos estudios fue operada en un hospital de la Capital Federal, extirpándosele la vesícula biliar, que contenía numerosos cálculos. Después de la intervención siguió ictericia, por lo que fue tratada con prednisona durante un mes, al cabo del cual abandonó la medicación y no concurrió más a la consulta.

Entre sus antecedentes personales se destaca: alimentación mixta con buena tolerancia. No toma bebidas alcohólicas. No toma medicamentos. No ha recibido transfusiones de sangre. Ha tenido con anterioridad cinco embarazos de los que nacieron cuatro niños normales y un aborto espontáneo en el 5º mes.

Antecedentes heredo-familiares: sus padres viven y son sanos. No presentan ictericia. Tiene cinco hermanos radicados fuera de la provincia y de los que desconoce datos patológicos.

El examen físico nos mostró una paciente en buen estado general, afebril, con ictericia de piel y mucosas. Abdomen blando, indoloro, con un hígado que se palpaba en inspiración, con ligero aumento de la consistencia. La altura hepática era de unos 10 cm aproximadamente. No se palpaba el bazo. El resto del examen físico no daba datos de interés.

**Exámenes de laboratorio.** Hemograma - G. rojos: 4.200.000; G. blancos: 6.400; hematócrito: 37 %, Hb 12 g %; fórmula leucocitaria: neutrófilos baciliformes, 1 %; n. segmentados, 58 %; eosinófilos, 4 %; basófilos, 1 %; linfocitos, 29 %, y monocitos, 7 %. Eritrosedimentación: 20 mm; colesterol, 250 mg/ml; triglicéridos, 170 mg/100 ml; glucemia, 90 mg/100 ml; uremia, 26 mg/100 ml. Bilirrubina total: 6,50 mg/100 ml; bilirrubina libre: 2,70 mg/100 ml; bilirrubina conjugada: 3,80 mg/100 ml. Transaminasa glutámico pirúvica: 7 mU/ml; transaminasa glutámico oxaloacética: 10 mU/ml; fosfatasa alcalina: 6,8 UKA; protrombina 85 %. Proteinograma por electroforesis: proteínas totales: 6,45 g/100 ml; albúmina: 3,40 g/100 ml; alfa 1: 0,34 g %; alfa 2: 0,58 g %; beta: 0,78 g %; gamma: 1,35 g %. Orina: densidad, 1018. Resto s/p. Prueba de la B5P: retención a los 45 minutos: 10 %. Retención a los 90 minutos: 18 %.

Con los datos obtenidos por el interrogatorio, examen físico y laboratorio desechamos, en principio, el grupo de las ictericias vinculadas al embarazo o por hepatopatías crónicas de origen viral, tóxico o colestásico. Se consideró como probable un error congénito del metabolismo de la bilirrubina del tipo del síndrome de Dubin-Johnson o de Rotor.

Se practicó laparoscopia que mostró un hígado de tamaño en límites normales, superficie lisa

de color gris pizarra con reflejos verdosos y con distribución homogénea del color. Visto de cerca se observaba una maculación verde oscura que acentuaba el dibujo lobulillar. Se tomaron biopsias cuyo estudio confirmó la presunción dada por el examen macroscópico.

Informe histopatológico (Dr. Juan M. de Rosas): cilindro de tejido hepático con arquitectura lobulillar conservada. Espacios porta bien conformados. En el citoplasma de los hepatocitos aparecen gránulos de pigmento amarillento (negativo para hierro). No se observan signos de inflamación o colestasis. Compatible con síndrome de Dubin-Johnson (fig. 1).

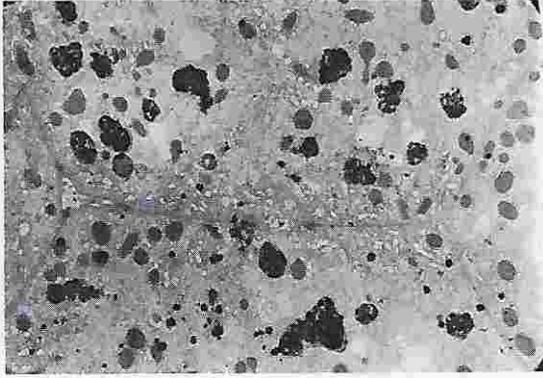


**Figura 1.** Arquitectura lobulillar hepática conservada, con leve dilatación sinusoidal. En el citoplasma de los hepatocitos se observan gránulos de pigmento. Tricrómico 450 x.

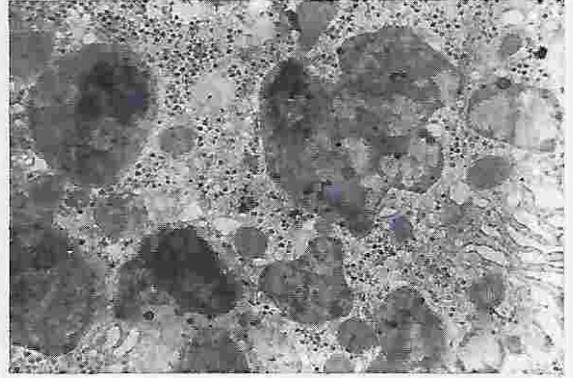
Posteriormente se hizo biopsia hepática percutánea para obtener material para estudio de microscopia electrónica cuyo informe es el siguiente:

- a) En los cortes de 1 micrón se observaron células hepáticas cargadas de un material pigmentario muy electrodensito, contrastando con hepatocitos libres de toda carga pigmentaria. A nivel del espacio porta, canalículo biliar y sinusoides no se observaron características de anormalidad.
- b) A resolución electrónica se ven cuerpos densos de tamaño muy variable, proteiformes, ubicados en todo el citoplasma, de bordes muy irregulares aunque recubiertos por una membrana. A mayores resoluciones el material electrodensito mencionado está compuesto por una estructura gránulo-fibrilar desordenada, aunque presenta zonas o etapas evolutivas en que se presenta como una masa homogénea de una electrodensidad mucho menor comparable a la que posee una inclusión lipídica.

Las inclusiones de glucógeno y lípidos no registraron alteraciones. El núcleo celular y el resto de las organelas citoplásmicas no revelaron anomalías. Las células de Kupffer se hallaban libres de material pigmentario comparable al observado en las células hepáticas (figs. 2 y 3).



**Figura 2** Se observan cuatro hepatocitos con grandes formaciones electrodensas, de tamaño variable, que corresponden a gránulos pigmentarios. Presencia de abundantes mitocondrias y elementos del retículo endoplásmico. Acetato de uranilo y citrato de plomo. 5.000 x.



**Figura 3** Interior de célula hepática con cuerpos pigmentarios proteiformes, de densidad variable. Abundantes inclusiones glucogénicas. Presencia de sáculos de retículo endoplásmico rugoso. Acetato de uranilo y citrato de plomo. 16.000 x.

El estudio necrótico de la niña reveló: hidrocefalia, atresia de esófago con fístula esófago-traqueal, imperforación de ano, comunicación recto-vaginal e implantación baja de las orejas.

La histología del hígado mostró la presencia, en los hepatocitos, de gránulos gruesos de pigmento pardo amarillento, aunque en menor número que en la madre.

## COMENTARIO

Hemos creído de interés la publicación de estos dos casos de síndrome de Dubin-Johnson por tratarse de una forma de ictericia poco frecuente. Sin embargo debe ser tenida en cuenta por el médico en su esquema de diagnóstico diferencial, frente a ictericias con predominio de bilirrubina conjugada con normalidad de las pruebas del llamado hepatograma, para evitar su confusión con cuadros obstructivos de la vía biliar o hepatitis crónica como está reiteradamente relatado en diversas publicaciones. No se llegará, así, a intervenciones quirúrgicas innecesarias o a tra-

tamientos médicos prolongados y a veces nada inocuos. Más importante aún si se tiene en cuenta que el síndrome de Dubin-Johnson tiene excelente pronóstico y no constituye un peligro para la vida o la salud del sujeto afectado.

Queremos señalar, además, un aspecto llamativo de este síndrome que se ha dado en nuestra paciente: es la alta incidencia de abortos, mortinatos o partos de niños con malformaciones que presentan las mujeres afectadas. En 1958, Dubin publicó una recopilación de 50 casos de los cuales 7 eran mujeres. Estas pacientes tuvieron en conjunto 17 embarazos de los cuales sólo 6 terminaron en partos con niños normales. Los restantes fueron: abortos, 8 casos; 1 mortinato y 2 casos de muerte perinatal.<sup>(21,22)</sup> Otros autores han realizado observaciones similares, aunque hasta la fecha no se ha podido encontrar una vinculación entre la alteración hepática y las lesiones embrionarias y/o fetales.<sup>(23, 24, 25)</sup> De esto se infiere que, si bien esta afección no implica riesgo para el paciente, constituiría un riesgo obstétrico.

## BIBLIOGRAFIA

- Dubin, I.; Johnson, F.: "Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells: New clinic-pathological entity with report of 12 cases". *Medicine*, 33:155, 1954.
- Spring, H.; Nelson, R.: "Persistent nonhemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrome-like pigment in liver cells. Report of 4 cases". *Ann. Int. Med.*, 41:952, 1954.
- Jorge, A.: Comunicación personal.
- Butt, H.; Anderson, V.; Fouk, W., y col.: "Studies of chronic idiopathic jaundice (Dubin-Johnson syndrome). Evaluation of a large family with the trait". *Gastroenterology*, 51:619, 1966.
- Wolkoff, A.; Cohen, L.; Arias, I.: "Inheritance of the Dubin-Johnson syndrome". *New Engl. J. Med.*, 288:113, 1973.
- Wolpert, E.; Pascasio, F.; Wolkoff, A., y col.: "Abnormal sulfobromophthalein metabolism in Rotor's syndrome and obligate heterozygotes". *New Engl. J. Med.*, 296:1099, 1977.
- Shani, M.; Gilon, E.; Ben-Ezzer, J., y col.: "Sulfobromophthalein tolerance test in patients with Dubin-Johnson syndrome and their relatives". *Gastroenterology*, 59:842, 1970.
- Wheeler, H.; Epstein, R.; Robinson, B., y col.: "Hepatic storage and excretion of sulfobromophthalein in the dog". *J. Clin. Invest.*, 39:236, 1960.
- Wheeler, H.; Meltzer, J.; Bradley, S.: "Biliary transport and hepatic storage of sulfobromophthalein in the unanesthetized dog, in normal man and patients with hepatic disease". *J. Clin. Invest.*, 39:1131, 1960.
- Alpert, S.; Mosher, M.; Shanske, A., y col.: "Multiplicity of hepatic excretory mechanism for organic anions". *J. Gen. Physiol.*, 53:238, 1969.
- Erlinger, S.; Dhumeaux, D.; Desjeux, J., y col.: "Hepatic handling of unconjugated dyes in the Dubin-Johnson syndrome". *Gastroenterology*, 64:106, 1973.
- Wolff, R.; Pizzette, M.; Richman, A., y col.: "Chronic idiopathic jaundice. A study of two afflicted families". *Am. J. Med.*, 28:32, 1960.
- Baba, N.; Ruppert, R.: "The Dubin-Johnson syndrome. Electron microscopic observation of hepatic pigment". *Am. J. Clin. Path.*, 57:306, 1972.
- Toker, C.; Trevino, N.: "Hepatic ultrastructure in chronic idiopathic jaundice". *Arch. Path.*, 80:453, 1965.
- Ware, A.; Eigenbrodt, E.; Shorey, J., y col.: "Viral hepatitis complicating the Dubin-Johnson syndrome". *Gastroenterology*, 63:331, 1972.
- Berk, P.; Javitt, N.: "Hyperbilirubinemia and cholestasis". *Am. J. Med.*, 64:311, 1978.
- Ben-Ezzer, J.; Rimington, C.; Shani, M., y col.: "Abnormal excretion of the isomers of urinary coproporphyrin by patients with Dubin-Johnson syndrome in Israel". *Clin. Sci.*, 40:17, 1971.
- Wolkoff, A.; Wolpert, E.; Pascasio, F., y col.: "Rotor's syndrome. A distinct inheritable pathophysiological entity". *Am. J. Med.*, 60:173, 1976.

19. Arias, I.; Berstein, L.; Toffer, Ch., y col.: "Black liver disease in Corriedale sheep: A new mutation affecting hepatic excretory function". *J. Clin. Invest.*, 43:1249, 1964.
20. Cohen, L.; Lewis, Ch.; Arias, I.: "Pregnancy, oral contraceptives and chronic familial jaundice with predominantly conjugated hyperbilirrubinemia. (Dubin-Johnson syndrome)". *Gastroenterology*, 62:1182, 1972.
21. Duhin, I.: "Chronic idiopathic jaundice. A review of fifty cases". *Am. J. Med.*, 24:268, 1958.
22. John, G.; Knudson, K.: "Chronic idiopathic jaundice. Two cases occurring in siblings with histochemical studies". *Am. J. Med.*, 21:138, 1956.
23. Di Zoglio, J.; Cardillo, E.: "The Duhin-Johnson syndrome and pregnancy". *Obstet. Gynecol.*, 42:560, 1973.
24. Friedlander, P.; Osler, M.: "Icterus and pregnancy". *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 97:894, 1967.
25. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N. Engl. J. Med.*, 299:592, 1978.

**Agradecimiento.** A los Dres. Jorge Simón, Carlos Cuello y Juan M. de Rosas, por la colaboración prestada en el estudio de estos pacientes.