

HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL DOCENTE
"CAPITÁN ROBERTO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ"
MORON

**Síndrome de Dubin-Johnson y embarazo. Presentación de un caso.
Dubin-Johnson Syndrome and pregnancy. A case presentation.**

Isidoro Suárez Pérez (1), Ricardo Pila Díaz (2).

RESUMEN

El Síndrome de Dubin-Johnson es un trastorno hereditario muy raro, se describe como una ictericia crónica no hemolítica, caracterizada por acumulación de bilirrubina conjugada en el suero y el hallazgo macroscópico de una pigmentación hepática generalizada en forma de granos oscuros, pero sin ninguna otra alteración. Esta hiperbilirrubinemia crónica a predominio de la directa de origen familiar, no hemolítico, es debida a un trastorno del transporte de la bilirrubina del hepatocito hasta el canalículo biliar y depósito en el hepatocito de un pigmento oscuro, similar a la melanina. En el embarazo, la ictericia, usualmente ausente en el primer trimestre, aumenta en el segundo y sobre todo en el tercer trimestre; a medida que tienen otros embarazos los valores se hacen más acentuados. En este caso, la paciente era portadora de dos gestaciones, en el último embarazo se observó el patrón clínico y bioquímico, con exacerbación a medida que avanzaba el tercer trimestre. No fue necesario realizar una biopsia hepática para corroborar el diagnóstico pues la embarazada portaba un estudio del Instituto de Gastroenterología realizado a su hermano menor a la edad de 16 años el 1993. La gestación cursó normalmente y se obtuvo un recién nacido normal sin posteriores complicaciones.

Palabras clave: ICTERICIA IDIOPÁTICA CRÓNICA/diagnóstico.

1. Especialista de 1er Grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Auxiliar.
2. Especialista de 2do do Grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Asistente.

INTRODUCCIÓN

Dubin y Johnson describieron en 1954 (1) un síndrome de ictericia crónica idiopática que se caracteriza por el depósito de un pigmento en forma de grano oscuro en el ámbito de los hepatocitos. Los portadores de este síndrome son asintomáticos y se descubren sólo cuando la ictericia se hace clínicamente evidente. La hiperbilirrubinemia es desencadenada, entre otras causas, por el embarazo y el uso de anticonceptivos orales y se debe a un trastorno del transporte de la bilirrubina del hepatocito al canalículo biliar. Es una forma benigna de ictericia, que se observa sobre todo en el tercer trimestre del embarazo, a expensas de la bilirrubina directa, y que desaparece después del parto. Es un trastorno hereditario muy raro y, para heredarlo, un niño tiene que recibir una copia del gen defectuoso de ambos padres (2). En las personas con esta afección, el transporte de la bilirrubina desde el hígado no funciona correctamente. La bilirrubina es un producto de la descomposición por parte del hígado de glóbulos rojos desgastados y normalmente es enviada al aparato digestivo. Cuando la bilirrubina no ha sido procesada de manera apropiada, se acumula en el torrente sanguíneo y hace que la piel y la esclerótica de los ojos se tornen de color amarillo. Los niveles peligrosamente altos de bilirrubina pueden causar daño al cerebro y a otros órganos. Los individuos afectados con este síndrome presentan de por vida una ictericia de bajo grado, la cual puede empeorar con el consumo de alcohol, el embarazo, el uso de anticonceptivos orales, una infección y otros factores ambientales que afectan al hígado. El único síntoma importante del síndrome de Dubin-Johnson es la ictericia leve, y es crónica no hemolítica, debido a un trastorno primitivo del hepatocito, que origina un déficit del transporte de la

bilirrubina conjugada que puede no aparecer hasta la pubertad o la edad adulta. Los exámenes que pueden ser anormales incluyen: bilirrubina en suero, niveles de coproporfirina en orina y la biopsia del hígado (2-3). Las manifestaciones clínicas son escasas, la ictericia suele aparecer en el 90% de los casos en los niños mayores o en la pubertad, tiene una evolución crónica, benigna y se suele acompañar de síntomas funcionales del tipo de dispepsia, astenia y en ocasiones se acompaña de hepatomegalia discreta, orinas colúricas con hiperbilirrubinemia constante o intermitente y en ocasiones heces acólicas. La ictericia puede exacerbarse en determinadas situaciones: presencia de algunas enfermedades, estrés, infecciones, y como antes se ha expuesto, la ingesta de anticonceptivos orales y el embarazo. Cuando se presenta en el embarazo, suele estar ausente en el primer trimestre, con tendencia a aumentar en el segundo trimestre según avanza la gestación y se manifiesta sobre todo en el tercer trimestre y suele desaparecer después del parto. En el síndrome de Dubin-Johnson las concentraciones de bilirrubina se elevan anormalmente hasta cifras de 34 y 85 mm/l pero pueden llegar a ser tan altas como 342 mm/l. Característicamente la excreción urinaria de coproporfirina I se encuentra incrementada, constituyendo el 80% del total.

Se desconoce la causa exacta de la enfermedad, aunque se sabe que tiene asociado un trastorno del transporte de la bilirrubina desde el hepatocito hasta el canalículo biliar y posteriormente existe un depósito anómalo en el hepatocito de un pigmento oscuro, similar a la melanina. El síndrome de Dubin-Johnson tiene buen pronóstico y no requiere tratamiento, aunque la ictericia persista de por vida. Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo (4).

REPORTE DEL CASO

Gestante de 34 años, blanca, con antecedente obstétrico de un parto anterior eutócico a las 39,4 semanas, sin otro antecedente ginecológico. Evitó embarazo por cinco años después del parto con tabletas anticonceptivas. Acude con un embarazo de 14 semanas el 3 de mayo del 2008 para la atención prenatal con nada llamativo en sus complementarios de la captación; a partir de las 28 semanas comienza con un ligero tinte icterico que se va agudizando pero tomando un color marrón sobre todo en las escleras, con carácter variable en relación a la intensidad, se interconsulta con Gastroenterología y se comienza un estudio con las pruebas funcionales hepáticas sospechando un proceso colestásico crónico, arrojando un aumento en los resultados de la bilirrubina total a predominio de la directa, la bilirrubina total resultó ser de 46,1 mm/l, y para la directa de 30,7 mm/l, pigmentos biliares en orina positivo, para el resto de las pruebas funcionales hepáticas no hubo un aumento significativo. Los resultados ultrasonográficos del abdomen no aportaron datos importantes para el diagnóstico. Durante un interrogatorio minucioso la gestante refiere que su hermano era portador de un Síndrome de Dubin-Johnson diagnosticado en el Instituto de Gastroenterología, se solicitan los resultados del examen (Tabla No.1) y se confirma así el diagnóstico por el carácter hereditario que tiene esta enfermedad. Se realizó un seguimiento de estas pruebas funcionales cada cuatro semanas hasta la semana 40, con resultados ascendentes (Anexo 2). El día 28 de octubre, a las 40 semanas, termina el embarazo por la vía alta por un oligoamnio severo que durante la inducción del parto comienza con alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal, se obtiene un recién nacido masculino de 3550 g y apgar 9/9, sin morbilidad para ambos.

DISCUSIÓN

El síndrome que se presenta relacionado con un segundo embarazo es poco frecuente (Dubin-Johnson) y según la bibliografía revisada todas coinciden en que es un tipo de ictericia crónica, benigna e intermitente, no acompañada de prurito, con hiperbilirrubinemia a expensas de la conjugada, aunque puede haber cierto grado de no conjugada. Es un trastorno congénito de los mecanismos de transporte de la bilirrubina del hepatocito al canalículo biliar (2,7).

La incidencia de esta patología se desconoce, pero se sabe que del 20% al 30% de los pacientes presentan uno o varios familiares con ictericia intermitente (5). Se hereda en forma autosómica recesiva y es más frecuente en Oriente Medio, entre los judíos de origen iraní, característica que no podemos descartar en Cuba por la eterogenicidad de la raza (2-7).

La forma de presentación de este síndrome es a través de ictericia que aparece durante un embarazo o tras la toma de anticonceptivos orales, ya que en ambas situaciones está disminuida la función hepática excretora. Sin embargo, también se ha observado después de enfermedades intercurrentes, traumas, ingesta de alcohol, sepsis e intervenciones quirúrgicas. En algunos casos se ha descrito hepatomegalia y dolor abdominal. La paciente puede presentar una discreta hiperbilirrubinemia, siempre a expensas de la directa (1-7); en este caso, se desconoce si presentó en el primer embarazo niveles altos de bilirrubina, mientras que en el segundo embarazo se observaron niveles elevados desde los momentos que se sospecha el diagnóstico en el tercer trimestre por la ictericia presentada a las 28 semanas aproximadamente (Tabla No. 1).

Desde el punto de vista bioquímico, tanto las fosfatasa alcalinas como los niveles de ácidos biliares son normales. Esto es debido a que se cree que existen al menos dos mecanismos independientes en el hepatocito para la secreción biliar de aniones orgánicos: uno para las sales biliares y otro para los aniones orgánicos, incluida la bilirrubina, estando alterado este último mecanismo en el síndrome de Dubin-Johnson. Estudios recientes han demostrado que una mutación de un gen, localizado en el cromosoma 10q24, provocaría la ausencia de una proteína multiespecífica canalicular transportadora de aniones orgánicos, lo cual provocaría la aparición de la hiperbilirrubinemia que se observa en el síndrome (2, 6-7).

La forma de presentación de este síndrome es a través de ictericia que aparece durante un embarazo o tras la toma de anticonceptivos orales, ya que en ambas situaciones está disminuida la función hepática excretora. Sin embargo, también se ha observado después de enfermedades intercurrentes, traumas, ingesta de alcohol, sepsis e intervenciones quirúrgicas. En algunos casos se ha descrito hepatomegalia y dolor abdominal. La paciente puede presentar una discreta hiperbilirrubinemia, siempre a expensas de la directa (1-7), como en el caso presentado, que se realiza el diagnóstico a las 28 semanas y que los resultados de la bilirrubina fueron en ascenso por lo que no se puede descartar que antes de este tiempo ya existían valores elevados de bilirrubina, incluso es difícil descartar que en el primer embarazo los valores de esta no hayan sido altos, aunque no se recoge que haya tomado tabletas anticonceptivas antes del primer embarazo pero sí antes del segundo, lo que podría ser el factor de riesgo para que se manifestara la ictericia en este segundo embarazo.

El diagnóstico definitivo de la entidad está dado por la biopsia hepática. Desde el punto de vista macroscópico, el hígado es de color negro verdoso (hígado negro). Esto se debe a que los hepatocitos muestran un pigmento marrón que no es hierro. Este pigmento resulta positivo a la tinción de lipofucsina (hematoxilina-eosina). Se piensa que este pigmento pudiera ser melanina. La microscopia electrónica muestra el pigmento localizado en unos corpúsculos relacionados con los lisosomas. No existe correlación entre la cantidad de pigmento hepático y los niveles séricos de bilirrubina (2-7). En la gestante estudiada no fue necesario realizar la biopsia hepática en pleno embarazo durante el tercer trimestre ya que, al presentar la biopsia del hermano, realizada en el Instituto de Gastroenterología (Anexo 2) y por el carácter familiar de este síndrome es que se confirma el diagnóstico, evitando un proceder agresivo sobre la gravídica.

ABSTRACT

Dubin-Johnson Syndrome is a rare inherited disorder, It is described as a chronic jaundice not hemolytic, characterized by accumulation of bilirubin conjugate in serum and macroscopic finding a liver pigmentation widespread form of dark grains, but without any other alteration. This chronic hyperbilirubinemia to predominance of the direct familiar source, not hemolytic, is due to a disorder of the hepatocyte bilirubin transport until the biliary channel. In pregnancy, jaundice, usually absent in the first quarter, increases in the second and particularly in the third quarter; in proportion to other pregnancies, values become more accentuated. In this case, the patient had carried two pregnancies, with clinical and biochemical exacerbation pattern that was observed in last pregnancy as they progressed q3. It was not needed a liver biopsy to confirm the diagnosis because of the pregnant had a study done to her brother by the Institute of Gastroenterology at the age of 16 years on 1993. Gestation was typically studied and it was obtained a newborn normal without any complication.

Key words: JAUNDICE, CHRONIC IDIOPATHIC/diagnosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dubin IN, Johnson FB. Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells. A new clinicopathologic entity with a report of 12 cases. *Medicine*. 1954; 33:155-197.
2. Guariglia D, Naranjo de Guariglia S, Gómez Montes C, Scharifker D. Síndrome de DubinJohnson y embarazo. Primer caso clínico en Venezuela. *Rev Obstet Ginecol Venez*. [serie en Internet] 2000 [citado 20 Ene 2009]; 60(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.infomediconline.com/biblioteca/Revistas/obstetricia/obs602art9.asp>
3. Síndrome de Dubin-Johnson [página en Internet]. *Enciclopedia Médica en Español*; 2008 [actualizado 22 Jul 2008; citado 20 Ene 2009]. [aprox 1 pantalla]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000242.htm>
4. Avellaneda A, Izquierdo M. Síndrome de Dubin-Johnson. [página en Internet] Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras; 2003 [citado 21 Ene 2009] [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: http://iier.isciii.es/er/prg/er_bus2.asp?cod_enf=816
5. Cardona López V. Síndrome de Dubin-Johnson. *Rev Medica Hondur*. [serie en Internet] 1980 [citado 21 Ene 2009]; 48(2): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH75/pdf/1980/pdf/Vol48-2-1980-7.pdf>
6. Síndrome de Dubin-Johnson [página en Internet]. *Clínica Dam*; 2006 [actualizado 13 Oct 2006; citado 20 Ene 2009] [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.clinicadam.es/salud/5/000242.html>
7. James M, Crawford D. Hígado y vías biliares. En: Cotran RS, Kumar V, Robbins. *Patología estructural y funcional*. 5 ed. Madrid: Elsevier; 2005. p. 919-991.

ANEXOS

Tabla No.1. Edad de gestación (semanas).

Prueba		28	32	36	40
Bilirrubina (mm/l)	Total	46,1	40,29	38,59	57,8
	Directa	30,7	31,79	40,8	44,2
	Indirecta	17	8,5	13,6	17

2. Resumen de Historia clínica.

SINDROME DE DUBIN JONHSON

Instituto de Gastroenterología.

Historia Clínica: CC 10544.

Nombre y Apellidos: Naiby (Elidel) Leiva Daniel.

Edad: 16 años.

Ocupación: Estudiante.

Dirección: Reparto Figueredo. Barrio: "Enrique José Varona". Chambas. Ciego de Ávila.

El origen de esta Historia Clínica se encuentra en: "Instituto de Gastroenterología". Diagnóstico principal definitivo: Síndrome de Dubin-Johnson.

Paciente remitido a nuestro centro en enero de 1992 por hiperbilirrubinemia e ictericia (BT 61 Y BD 45,9; umol/l), ceroplasmina baja en tres oportunidades, enzimas hepáticas normales, pero mantenía hiperbilirrubinemia.

Se realiza Laparoscopia y biopsia hepática con estudio Histológico, ultraestructural para la determinación de cobre en tejido fresco. El hígado negro por Laparoscopia hizo el diagnóstico de Síndrome de DubinJohnson. La histología comprobó el diagnóstico al igual que el estudio Ultraestructural (microscopia electrónica). Tiene ascenso paradójico en la curva de BSF a los 60 minutos, Vesícula excluida en CO, sin embargo nos llama la atención el aumento de cobre en el tejido

hepático y el cobre en orina asociado a hipoceruloplasmina(al inicio se planteó la posibilidad de enfermedad de Wilson) ya que según lo reportado el SDJ no se asocia a otras hepatopatías. Mantiene tinte Ictérico e Hiperbilirrubinemia por lo que se decidió enviar certificado para cambio de trabajo porque como es sabido los esfuerzos físicos pueden desencadenar la hiperbilirrubinemia e ictericia.

Se mantiene la sospecha de asociación de trastorno en el metabolismo de cobre.

Dr. Rafael Castro.

24-3-93.