

## CASOS CLINICOS

### Síndrome de Dubin-Jhonson. Presentación de un caso de comienzo neonatal

J. LÓPEZ SASTRE; C. MORO BAYÓN; E. RAMOS POLO y Z. GARCÍA AMORÍN

RESUMEN: Se presenta un caso de Síndrome de Dubin-Jhonson que tuvo la particularidad de haber iniciado la clínica de colostasis no hemolítica en el período neonatal y que fue diagnosticado a la edad de 8 semanas. PALABRAS CLAVE: SÍNDROME DE DUBIN-JHONSON. COLOSTASIS NEONATAL.

DUBIN-JHONSON SYNDROME. REPORT OF ONE CASE WITH NEONATAL (SUMMARY). We present a case of Dubin-Jhonson Syndrome which had the particularity that the non-hemolytic cholestasis began in the neonatal period and was diagnosed at the age of 8 weeks. KEY WORDS: DUBIN-JHONSON SYNDROME. NEONATAL CHOLESTASIS.

#### I. INTRODUCCIÓN

La primera descripción del síndrome de DUBIN-JHONSON fue realizada por DUBIN en 1954 (1) y se caracteriza por la existencia de colostasis no hemolítica de carácter intermitente o crónica (2), que se transmite con carácter familiar, probablemente según un patrón autosómico recesivo (2-4), y se acompaña de la existencia de gránulos de pigmento marrón oscuro en hepatocitos estructuralmente normales.

En el diagnóstico diferencial de la colostasis en el período neonatal apenas se tiene en cuenta este síndrome (5) pues sólo en muy raras ocasiones la ictericia se inicia en los primeros meses de la vida (2).

Nosotros aportamos un nuevo caso cuya particularidad estriba en que la ictericia se inició en el período neonatal y que fue diagnosticado a las 8 semanas de vi-

da, lo que le hace ser el caso de diagnóstico más precoz en la revisión bibliográfica efectuada.

#### II. CASO CLÍNICO

Niño varón de 30 días de vida que es ingresado por presentar ictericia que se inició en los primeros días de la vida. Procede de un embarazo y parto sin problemas siendo el Apgar de 9-10 y el peso neonatal de 3.370 grs. De sus antecedentes familiares destaca que los padres son primos y que el abuelo paterno fue diagnosticado de síndrome de Dubin-Jhonson. En la exploración de ingreso se objetivó ictericia ligera de piel y marcada subconjuntival, existía hepatomegalia de 2 cm. por debajo del reborde costal derecho y polo palpable de bazo; el resto del examen físi-

co fue normal. Los datos complementarios más significativos al ingreso fueron: bilirrubina total 8,6 mg/dl.; bilirrubina directa 5,3 mg/dl.; TGO 20 U/ml.; TGP 5 U/ml.; gamma-glutamyl-transpeptidasa ( $\gamma$ GT) 47 U/l.; fosfatasa alcalinas (FA) 25,5 UB./dl.; lactico-deshidrogenasa (LDH) 438 U/l.; colesterol plasmático 132 mg/dl.; ácidos biliares 110 mmol/l. y pigmentos biliares en orina positivos.

Evolutivamente el niño presentó oscilaciones en la intensidad de la ictericia, siendo las orinas colúricas y variando mucho la coloración de las heces, pero nunca se objetivaron acólicas. Los estudios complementarios evidenciaron persistencia del síndrome colostático con TGO, TGP,  $\gamma$ GT, y colesterol en valores normales (Tabla I). Las FA estuvieron ligeramente elevadas, pero el estudio de isoenzimas objetivó ausencia del componente biliar. Se realizó un estudio hematológico que descartó la posibilidad de hemólisis (hematíes sin alteraciones morfológicas, no policromatofilia, no eritroblastos, 20.000 reticulocitos/mm<sup>3</sup> y test de Coombs negativo).

Con los datos objetivados se realizó el diagnóstico de síndrome colostático no hemolítico, iniciándose la sistemática de diagnóstico diferencial propuesta por Gartner (5). La ausencia de heces acólicas, las oscilaciones de intensidad de la icteri-

cia, la evolución cronológica de las FA y  $\gamma$ GT, la ecografía abdominal que no identificó dilatación de las vías biliares intrahepáticas y sobre todo el estudio escintigráfico con 99 mTc-Hida que objetivó captación excelente del contraste por el hígado, con paso escaso y retrasado de contraste a intestino (a las 4 horas) (Fig. 1), permitió descartar la posibilidad de colostasis de causa extrahepática. La evolución clínica, ausencia de facies característica, normalidad de la columna vertebral, la ecografía abdominal y el estudio gammagráfico con 99 mTc-Hida con los resultados anteriormente comentados descartaron las tres variedades de hipoplasia intrahepática de vías biliares. Las causas víricas de colostasis intrahepática fueron desechadas pues los marcadores de los virus A y B de la hepatitis realizadas por radioinmunoensayo fueron negativas, así como las serologías de rubeola, citomegalovirus y herpes; no se realizaron serologías de adenovirus, coxsackie y virus de Epstein-Barr. Las causas bacterianas de colostasis intrahepática fueron descartadas pues la serología de lúes fue negativa y en ningún momento hubo evidencia clínica o analítica de sepsis. Las causas metabólico-hereditarias de colostasis intrahepática también fueron descartadas pues no existían sustancias reductoras en orina y los niveles séricos de tirosina, alfa-1 antitripsina y TSH fueron normales.

TABLA I. EVOLUCION DE LOS ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

	30 d.	38 d.	46 d.	56 d.	63 d.	70 d.
BIL TOTAL (mg/dl.)	8,6	6	4,4	3,3	1,4	2,6
BIL DIRECTA (mg/dl.)	5,3	4,1	3,8	—	—	—
TGO (U/ml.)	20	28	25	30	35	44
TGP (U/ml.)	5	14	13	15	27	23
$\gamma$ GT (U/l.)	—	47	30	33	21	21
FA (UB/dl.)	25,5	30	29	26	23	20
LDH (U/l.)	—	438	—	428	509	522
COLESTEROL (mg/dl.)	—	—	132	—	108	—
AC. BIL. (mmol/l.)	110	140	94	10	—	13

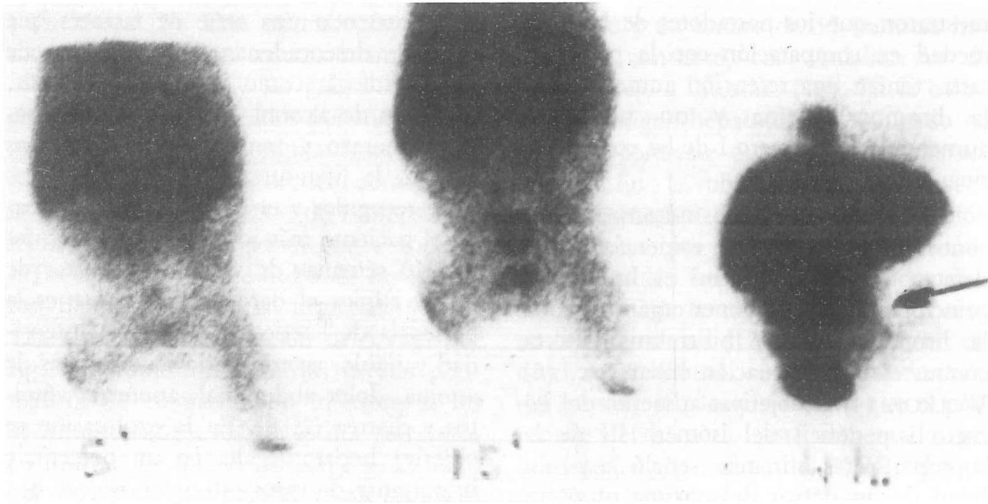


FIG. 1. Tras la administración de 8 mC. de  $^{99m}\text{Tc}$ -Hida se objetiva buena captación por el hígado a los 5 y 10 minutos. Posteriormente no se visualizan vías biliares y solamente a las 4 horas hay objetivación de escaso radiotrazador a nivel de intestino

Se realizó un estudio de los niveles de coproporfirinas urinarias objetivándose valores totales normales (28 micro g/l.), con un 85 % de coproporfirina I. La biopsia hepática mostró la existencia de estructura hepática y hepatocitos normales con depósito de un material granular de predominio centrolobulillar, que se teñía de marrón oscuro con la hematoxilina (Fig. 2), siendo positiva la tinción para metanina lo que indicaba su posible naturaleza lipofuchínica.

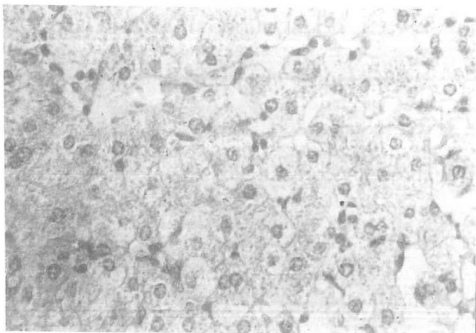


FIG. 2. Biopsia hepática teñida con hematoxilina en la que se objetiva normalidad estructural de los hepatocitos con la existencia de inclusiones granulares de color marrón oscuro, de preferencia en zonas centrolobulillares

Con los antecedentes familiares, la existencia de colostasis no hemolítica, los datos gammagráficos y la biopsia hepática, se realizó el diagnóstico de síndrome de DUBIN-JHONSON y se adoptó una conducta expectante con controles clínicos y de laboratorio cada 3 meses y así en el último control realizado a los 18 meses de vida no presentaba ictericia, tenía hepatomegalia de 3 cm., polo de bazo, TGO 30 U/ml.; TGP 14 U/ml.;  $\gamma\text{GT}$  9 U/l.; LDH 467 U/l. y bilirrubina total 1,4 mg/dl.

### III. COMENTARIO

El carácter hereditario de la enfermedad ya fue objetivado en las primeras descripciones realizadas por DUBIN en 1954 (1). Desde entonces se han sugerido diversos tipos de herencia (3, 4, 6), pero en la actualidad se piensa en herencia autosómica recesiva (4, 6), hasta el punto que los casos descritos con herencia autosómica dominante son considerados como erróneamente diagnosticados (3). Diversos estudios de familiares de enfermos de-

mostraron que los portadores de la enfermedad en comparación con la población sana, tenían una retención aumentada de la bromosulfaleína y un porcentaje aumentado de isómero I de las coproporfirinas urinarias (4, 7).

La fisiopatología del síndrome es poco conocida aunque existe evidencia de un defecto de transporte en el hepatocito, principalmente de aniones orgánicos como la bromosulfaleína, bilirrubina directa, contrastes de eliminación biliar, etc. (6). WOLKOFF (4) al objetivar aumento del isómero I y déficit del isómero III de las coproporfirinas urinarias, señaló la posibilidad de un déficit del enzima uroporfirínógeno III cosintetasa que resultaría en una producción disminuida de una proteína de tipo hem (Fig. 3) necesaria para el transporte de aniones orgánicos en el hepatocito. Sin embargo KONDO no encuentra el aumento del isómero I y por tanto descarta esta base fisiopatológica (7).

(8), existiendo una serie de factores que pueden desencadenar la aparición de sintomatología como infecciones, cirugía, ingestión de alcohol, ejercicio físico intenso, embarazo y toma de anticonceptivos (8). En la literatura pediátrica hay pocos casos recogidos y en la bibliografía revisada el paciente más joven tenía al diagnóstico 10 semanas de vida (2). En caso de existir clínica el dato predominante es la presencia de ictericia y coluria de intensidad variable, acompañado en ocasiones de astenia, dolor abdominal, anorexia, vómitos y diarrea (2, 8). En la exploración se objetiva hepatomegalia en un porcentaje importante de casos (10 a 50 %) (2, 8).

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la existencia de un síndrome intermitente o crónico de colostasis no hemolítica, con antecedentes familiares positivos y visualización en la histología hepática de inclusiones granulares de pigmento marrón oscuro en hepatocitos estructural-

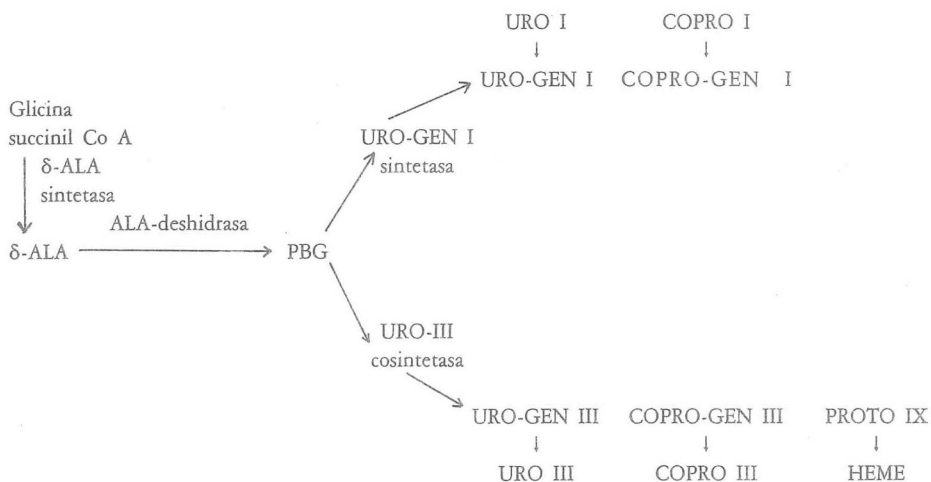


FIG. 3. Esquema metabólico de la síntesis de los isómeros de las coproporfirinas urinarias

En la mayoría de los casos la enfermedad se manifiesta a partir de los 10 años de vida y es frecuente que los pacientes estén asintomáticos durante muchos años

mente normales y de localización preferentemente centrolobulillar (3). En este pigmento la tinción de melanina es positiva lo que indica su posible naturaleza li-

profuchínica (3). Con microscopía electrónica se visualiza un sistema membranoso intracelular normal y los gránulos de inclusión aparecen rodeados por membranas (9). Como datos complementarios, de gran valor para el diagnóstico, se sugieren la capacidad de excreción de bromosulfaleína (10, 11), la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -Hida (10) y el estudio de los isómeros de coproporfirinas urinarias (4, 7, 12). Con la administración de 5 mg. por Kg. de bromosulfaleína los niveles plasmáticos de colorante son inferiores a los 45 minutos que a los 90, lo que se explica en función de que el colorante es captado por los hepatocitos pero al no ser transportado a los canalículos biliares revierte al plasma (10, 11). Con la administración de 8 millicuries de  $^{99m}\text{Tc}$ -Hida y realizando imágenes escintigráficas a los 5, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos en el Síndrome de Dubin-Jhonson se objetiva una excelente captación de contraste por el hígado, pero con paso escaso y muy retrasado a intestino (10). En los individuos normales a los 5 minutos hay captación del contraste por

el hígado y en menos de 30 minutos hay paso de contraste, con visualización de vías biliares, a intestino (10). En la colostasis de origen hepatocelular el hígado no capta el contraste o lo hace insuficientemente. En la obstrucción biliar existe buena captación con paso y acumulación del contraste por encima de la obstrucción (10). KOSKELO fue el primero en describir alteraciones de las coproporfirinas urinarias en la enfermedad (12), consistentes en un nivel total normal, con una disminución del isómero III, lo que motiva que el porcentaje del isómero I esté aumentado, generalmente por encima del 80 % del total (4, 7).

En la eventualidad de inicio del síndrome colostático en el período neonatal, se ha de realizar la sistemática de diagnóstico diferencial propia de esta edad (5, 13, 14) pero en cualquier caso el diagnóstico etiológico se fundamentará en los mismos datos que en otras edades de la vida.

El pronóstico es en general bueno, aunque parece que hay mayor frecuencia de neoplasias, abortos y esterilidad (3).

#### BIBLIOGRAFIA

- DUBIN, I. M.; JHONSON, F. B.: *Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells: new clinicopathologic entity with report of 12 cases*. Medicine (Baltimore), 1984, 33: 155-197.
- SHANI, M.; SELIGSOHN, O.; GILON, E.; SHEBA, C.; ADAM, A.: *Dubin-Jhonson Syndrome in Israel*. J. of Med., 1970, 156: 549-566.
- EDWARDS, R. H.: *Inheritance of the Dubin-Jhonson-Sprintz Syndrome*. Gastroenterology, 1975, 68: 734-749.
- WOLKOFF, A. W.; COHEN, L. E.; ARIAS, I. M.: *Inheritance of the Dubin-Jhonson Syndrome*. N. Engl. J. Med., 1973, 288: 111-117.
- GARTNER, L. M.: *Cholestasis of the newborn*. Pediatrics in review, 1983, 5: 163-171.
- SCHOENFIELD, L. J.; MCGILL, D. B.; HUNTON, D. B.; FOULK, W. J.; BUTT, H. R.: *Studies of chronic idiopathic jaundice (Dubin-Jhonson Syndrome)*. Gastroenterology, 1963, 44: 101-111.
- RONDO, T.; KUCHIBA, K.; SHIMIZU, Y.: *Coproporphyrin isomers in Dubin-Jhonson Syndrome*. Gastroenterology, 1976, 70: 1.117-1.120.
- COHEN, L.; LEWIS, C.; ARIAS, I. M.: *Pregnancy, oral contraceptives, and chronic familial jaundice with predominantly conjugated hyperbilirubinemia (Dubin-Jhonson Syndrome)*. Gastroenterology, 1972, 62: 1.182-1.190.
- GIROND, M.; PAGE, G.; GANIGUE, G.; SEIGNEURIC, A.; CHIZEAN, C.: *A propos d'une nouvelle observation de maladie de Dubin-Jhonson. Étude anatomopathologique et ultra-structurale*. Ann. Med. Intern., 1975, 126: 711-715.
- BAR-MEIR, S.; BARON, J.; SELIGSON, U.; GOTTESFELD, F.; LEVY, R.:  *$^{99m}\text{Tc}$ -Hida cholescintigraphy in Dubin-Jhonson and Rotor Syndromes*. Radiology, 1982, 143: 743-746.

11. SHANI, M.; GILON, E.; BEN-EZZER, J.; SHEBA, C.: *Sulfobromophtalein tolerance test in patients with Dubin-Johnson Syndrome and their relatives*. Gastroenterology, 1970, 59: 842-847.
12. KOSKELO, D.; TOIVONEN, I.; ADLER CRENTZ, H.: *Urinary coproporphyrin isomer distribution in the Dubin-Johnson Syndrome*. Clin. chem., 1967, 13: 1.006-1.009.
13. SINATRA, F. R.: *The role of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase in the preoperative diagnosis of biliary atresia*. J. Pediat. Gastroent. and Nutrit., 1985, 4: 167-168.
14. FUNY, K. P.; LAN, S. P.:  *$\gamma$ -glutamyl transpeptidase activity and its serial measurement in differentiation between extrahepatic biliary atresia and neonatal hepatitis*. J. Pediat. Gastroent. and Nutrit., 1985, 4: 208-213.