

HOSPITAL PEDIATRICO PROVINCIAL DOCENTE CAMAGUEY

## Síndrome de Dubin-Johnson

### Reporte del primer caso en un niño en nuestro país

Por los Dres.:

MANUEL ESTRADA RODRÍGUEZ,\* LUIS ALVAREZ CARRAZANA\*\*

Estrada Rodríguez, M. et al. *Síndrome de Dubin-Johnson. Reporte del primer caso en un niño en nuestro país.* Rev. Cub. Ped. 46: 6, 1974.

Se presenta el primer caso reportado en Cuba del Síndrome o Enfermedad de Dubin-Johnson en un niño; se realiza una recopilación de los datos más sobresalientes de la entidad y se comparan histológicamente con una evolución de 5 años.

En 1951 *Dubin y Johnson*<sup>2</sup> describieron 12 casos de una ictericia crónica idiopática con un pigmento no identificado en las células hepáticas. Ese mismo año *Sprinz y Velson* describieron 4 casos de la misma enfermedad bajo el nombre de hiperbilirubinemia crónica no hemolítica con pigmento parecido a la lipofushina en las células hepáticas.

Años después, *Dubin*<sup>3</sup> hace una magnífica revisión de la entidad, logrando así la paternidad de la misma.

A partir del año 1960, se inicia una verdadera controversia en relación a la naturaleza del pigmento citado: la que defiende que se trata de una lipofushina (*Dubin, Sprinz, Calderón, Ganter, Blanck, Oliva* entre otros) y los defensores del pigmento melánico (*Carolli,<sup>4</sup> Lescalec, Chevrel*, entre otros).

En 1970 *Bruguera, Esquerda y Rodes* afirman que el pigmento Dubin-Johnson pertenece a las melaninas y lipofushinas.

En 1971 presentamos dos casos del Síndrome de Dubin-Johnson durante la Jornada Nacional de Gastroenterología, celebrada en La Habana.

Este año la cifra ascendió a seis casos presentados en el Simposio Nacional de Hígado.

Debido a que el caso que a continuación presentamos es el primer niño en Cuba portador de la Enfermedad o Síndrome de Dubin-Johnson; hemos tratado de tocar algunos puntos importantes de esta entidad para su mejor conocimiento y divulgación.

#### Frecuencia

La Enfermedad de Dubin-Johnson (EDJ) es una entidad infrecuente; en la literatura mundial hay reportados más de 100 casos, por lo que actualmente no se le considera una entidad rara. La

\* Jefe del servicio de gastroenterología y frente provincial de gastroenterología.

\*\* Jefe del frente provincial de anatomía patológica.

edad más frecuente oscila entre la segunda y tercera década de la vida, aunque se han reportado casos como el de *Bartholomew*<sup>7</sup> de 70 años, de *Feldman* (57 y 60 años), *Lescalea* de 50 años. La edad promedio en nuestros seis casos es de 21 años.

### Fisiopatogenia

Con fines didácticos vamos a esquematizar la fisiopatología de la ictericia y de su metabolismo bilirrubinémico.

La bilirrubina al igual que otros pigmentos y colorantes (yodados, GSP, etc.) pasan por distintos niveles o etapas para que finalmente sea eliminada por las grandes vías extrahepáticas.

Dichas etapas o niveles son:

1. Su formación.
2. Su transporte.
3. Su captación por la célula hepática.
4. Su conjugación.
5. Su transporte intracelular.
6. Su excreción por el polo biliar.
7. Su eliminación activa por los capilares y conductillos.
8. Su eliminación pasiva por los conductos y grandes vías (Fig. 1).

Cuando la bilirrubina presenta un serio trastorno en cualquiera de los niveles citados, surge una patología.

Para ejemplarizar lo anteriormente expuesto veamos la clasificación de la *Sherlock* (Fig. 2). Actualmente *Orellana Alcalde* y cols. presentan una clasificación más aceptable en relación a la formación de la bilirrubina.

Además, los shunt de Israel como tal han sufrido modificaciones y muchos autores consideran inaceptable su trabajo original. El metabolismo de la bilirrubina se modifica a diario.<sup>9</sup>

Concluyendo: Que en la Enfermedad de Dubin-Johnson su trastorno esencial reside en un déficit de la excreción hepatocito canalicular de la bilirrubina conjugada de componente lisosomal y de posible naturaleza enzimática.

### Anatomía Patológica

Macroscópicamente el hígado presenta un color negro, pardusco, negruzco, "negro pizarra" o sencillamente negro (Black liver jaundice) lo cual le confiere una personalidad propia.

Microscópicamente, se destaca la presencia de un pigmento intrahepatocitario, de color pardo amarillento, a predominio centrolobulillar (Fig. 3). La coloración de Long Ziehl Nielsen (lipofushinas), Lillie Ferroso y blanqueamiento precoz con  $H_2O_2$  (melaninas), son los reactivos más usados en su histoquímica.

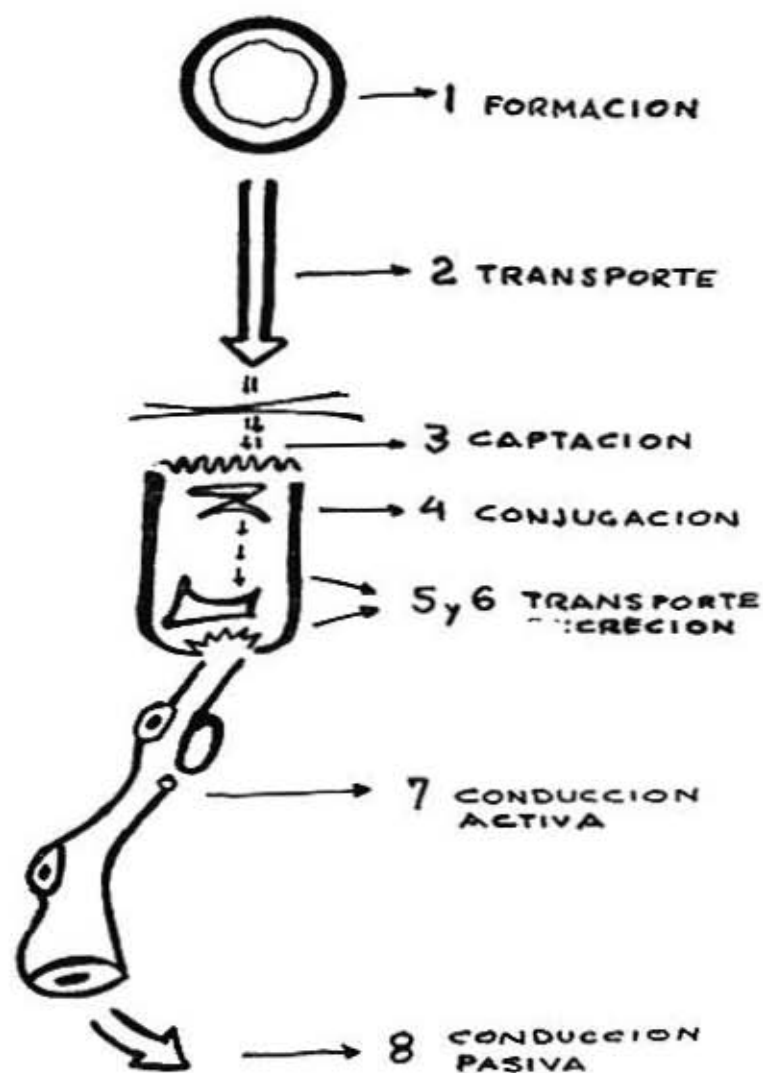
### Cuadro Clínico

El cuadro clínico de esta entidad no tiene personalidad propia, puede confundirse perfectamente con una hepatitis infecciosa y si presenta un cuadro colestático, se puede diagnosticar erróneamente una coleciostopatia litiásica; ya que debido a la fisiopatología descrita, el déficit de excreción afecta también las sustancias yodadas y la vesícula no se tiñe en los exámenes radiológicos habituales.

### Su diagnóstico

Lo basamos en los siguientes elementos:

1. Antecedente familiar de ictericia o ictericia recidivante.
2. Bilirrubina a predominio de la conjugada o directa.
3. Transaminasa pirúvica normal o discretamente elevada.
4. Curva de bromosulfaleína (BSP) que paradójicamente (por regurgita-



**FIG. 1 : ETAPAS EN EL METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA**

ción, debido al déficit excretorio) se eleva después de los 45 minutos; hecho destacado o infrecuente en hepatología. (Habitualmente es aceptada como cifra normal hasta 8% de retención a los 15 minutos).

5. Laparoscopia: hígado de color negro ya descrito.

6. Biopsia hepática: pigmento intrahepatocitario de color pardo amarillento a predominio centrolobulillar.

## 1. ICTERICIAS POR EXCESO DE FORMACION DE BILIRRUBINA.

### 1.1. Por Hiperhemolisis.

#### ERITROPATICAS

a) Estromopáticas.  
Ejs. M. Chauffard y Ovalocitosis.

b) Enzimopáticas.  
Ejs. Glucosa 6-F y Piruvatoquinasa.

c) Hemoglobinopatías?

#### PLASMOPATICAS

a) Isoanticuerpos.  
Ejs. Enf. hemolítica del rec. nacido.

b) Autoanticuerpos.

c) Toxi-infecc.

#### VASCULOPATICAS

a) Sínd. de Moschowitz.

b) Sínd. Nefrohémolítico.

c) Posoperaciones cardíacas.

### 1.2. Shunt Hiperbilirrubinemias.

a) Shunt de Israel.

b) Porfíria cutánea.

c) Anemia perniciosiforme.

d) Hemoglobinopatías.

## 2. ICTERICIAS POR ALTERACIONES EN EL TRANSPORTE SANGUINEO:

Ej.: bloqueo competitivo de la bilirrubina por algunas sustancias como las sulfamidas.

## 3. ICTERICIAS POR BLOQUEO EN LA CAPTACION.

a) Probable déficit enzimático congénito. Ej. Enfermedad de Gilbert.

b) Probable inhibición enzimática transitoria. Ej. Hiperbilirrubinemia de Kalk.

c) Deficiente aflujo sanguíneo a los Sinusoides. Ej. Estenosis pilórica infantil y las oclusiones neonatales intestinales.

## 5 y 6. DEFICIT EN EL TRANSPORTE Y EXCRECION.

a) Enfermedad o Síndrome de Dubin-Johnson.

b) Síndrome de Rotor.

## 7 y 8. ALTERACIONES EN LA CONDUCCION.

Dos grandes grupos:

COLESTASIS FUNCIONALES.

COLESTASIS ORGANICAS.

## 4. DEFICIT DE CONJUGACION.

a) Carencia enzimática congénita. Ej. Enf. Crigler-Najjar.

b) Inmadurez enzimática transitoria del prematuro recién nacido.

c) Inhibición transitoria de la Conjugación. Ej. Enf. o Sínd. de Lucey-Driscoll.

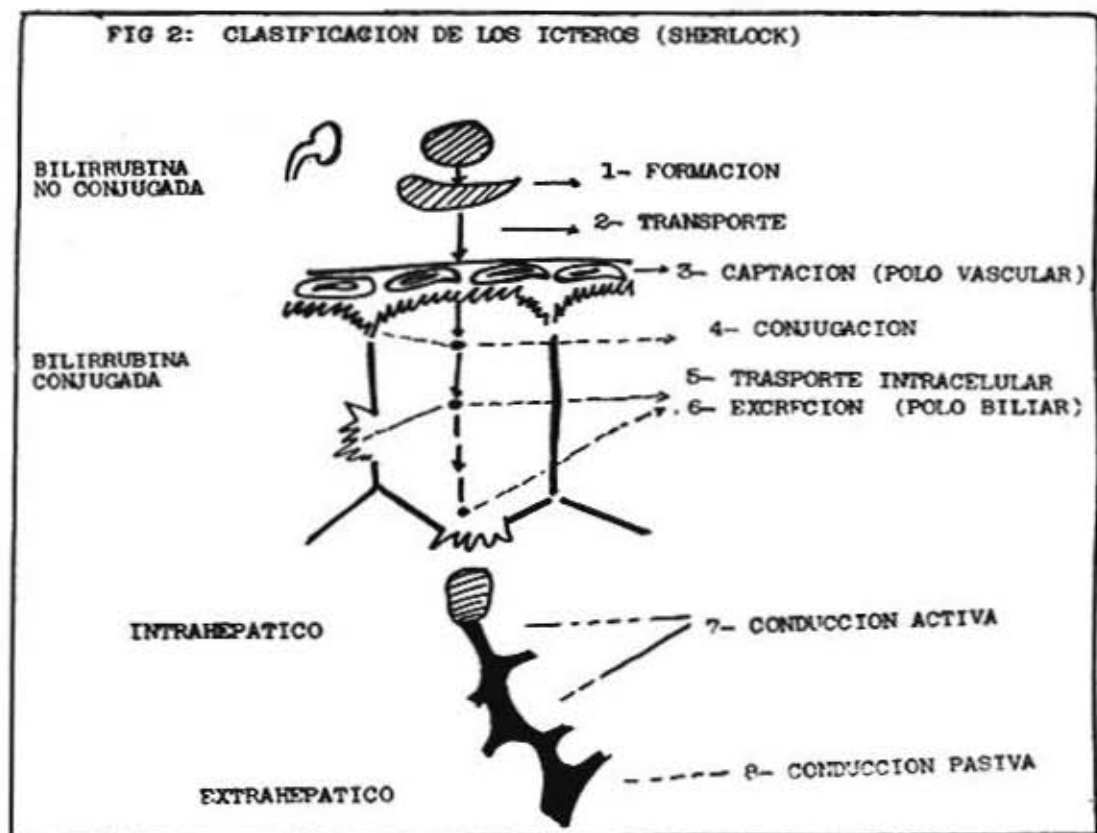
Sustancias progestrónicas (sangre materna).

Sustancias progestrónicas (leche materna).

Novobiocina (drogas).

Hipotiroidismo.

FIG 2: CLASIFICACION DE LOS ICTEROS (SHERLOCK)



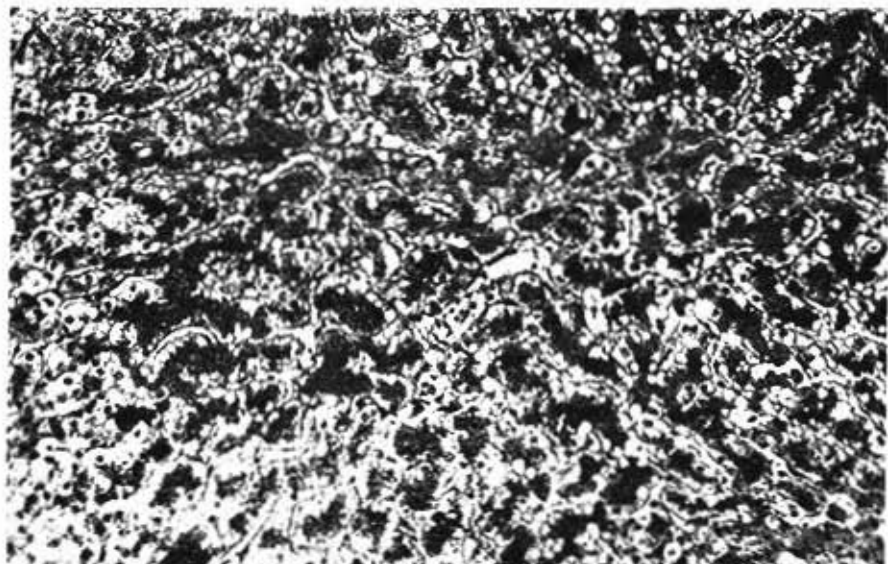


Fig. 3.—Patrón histológico del Síndrome de Dubin-Johnson: El pigmento, teñido con una coloración especial es a predominio centrolobulillar.

#### Breve presentación del caso

J. F. F. Paciente de 8 años de edad, masculino, blanco, que ingresa en el Hospital Provincial Infantil en 1968 por presentar: ictericia, coluria, astenia y estado nauseoso, afebril. No presenta APF ni APP, de ictericia.

Al examen físico se constata una hepatomegalia de 4 cm. lisa y algo dolorosa. No esplenomegalia.

En los exámenes de laboratorio constatamos una hiperbilirrubinemia a expensas de la conjugada o directa (total 5.2 mg%, directa 3.8 mg%). El timol (2.2 unidades y 4.8 unidades); la transaminasa pirúvica (4 y 8 unidades) y la fosfatasa alcalina (4.2 unidades). Como se puede observar las pruebas funcionales hepáticas presentaron cifras normales.

Se le efectúa biopsia hepática a ciegas, con el trocar de Menghini (Fig. 4) previo coagulo.

grama mínimo con cifras normales y hemoglobina de 12 g.

#### Informe histológico

Se observa discreta fibrosis en uno de los bordes del tejido hepático, con retención del pigmento intracelular y algunos cuerpos de eosinófilos.

Conclusión: hepatitis crónica (Fig. 5).

El paciente mejora de su ictericia y es dado de alta.

Cinco años más tarde vemos nuevamente al paciente, que presenta: una marcada ictericia, coluria, astenia, no presenta acohipocelia (Cuadro).

Al examen físico: discreta hepatomegalia dolorosa, lisa, borde normal. No esplenomegalia.

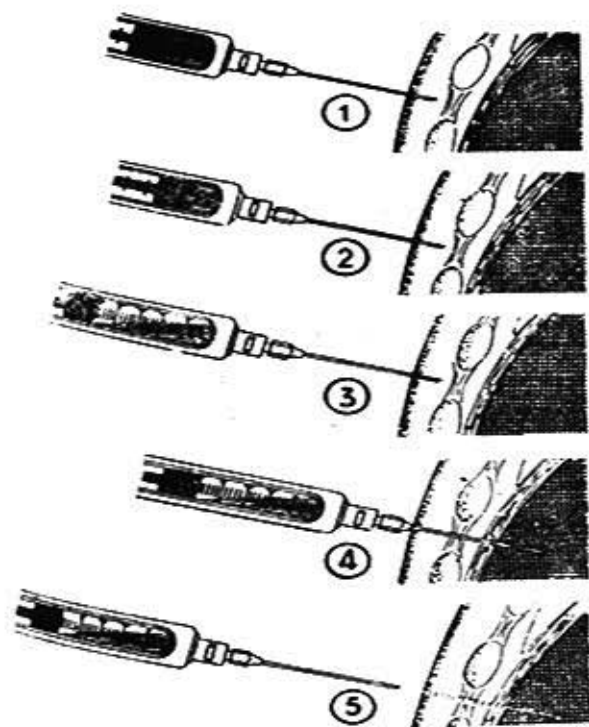


Fig. 4.—Esquema de los pasos a seguir para efectuar la biopsia hepática por punción con el trocar de Menghini.



Fig. 5.—Corte histológico de la biopsia hepática efectuada en 1968, realizada por punción a ciegas. El diagnóstico de hepatitis crónica estuvo posiblemente relacionado con la mínima cantidad de pigmento centrolubulillar que se observa en la misma.

## CUADRO

### RESUMEN DE LOS HALLAZGOS CLINICOS Y COMPLEMENTARIOS EN UN PACIENTE CON SINDROME DE DUBIN-JOHNSON

#### *Comparación del cuadro clínico presente en ambos ingresos (1968 y 1973)*

	Ictericia	Coluria	Aco-hipocolia	Hepatomegalia
Ingreso 1968	SI	SI	SI	SI
Ingreso 1973	SI	SI	NO	SI

#### *Comparación de los resultados de algunas pruebas de laboratorio*

	Bilirrubina	Ta-Pirúvica	Timol	Fosf. Alcalina	B.S.P.
1968	T: 5,4 mg%	12 U	8 U	6,2 U Bod.	6%
	D: 3,2 mg%	70 U	21 U	6,4 U Bod.	8%
1973	T: 3,7 mg%	11 U	3,8 U	8,0 U Bod.	6%
	D: 2,6 mg%	12 U	2,4 U	8,0 U Bod.	6%

#### *Biopsias hepáticas:*

1968: Hepatitis crónica.

1973: Síndrome de Dubin-Johnson.

#### *Curva de Bromosulfaleína:*

1973: A los 45 minutos: 6%.

A los 60 minutos: 10%.

A los 90 minutos: 18%.

#### *Colectografía:*

1973: Vesícula no visible (con doble dosis de contraste).

El padre del paciente nos refiere el episodio icterico anterior y la biopsia hepática efectuada; lo que nos motiva a revisar la misma. Lo único sospechoso en el corte histológico para plantear la posibilidad de una Enfermedad o Síndrome de Dubin-Johnson era la retención del pigmento intracelular; no obstante insistimos en nuestro nuevo planteamiento, ya que en ese año 1973 habíamos detectado tres casos de la entidad sospechada.

Así pues, indicamos:

1. Bilirrubina total (8,2 mg%), directa (6,1 mg%).
2. Transaminasa glut. pirúvica (10 unidades).

3. Curva de bromo (BSP) a los 45 mts, normal (cuadro) y a los 60 y 90 mts, patológica.

4. Laparoscopia (previo coagulograma y hemoglobina) hígado: discretamente aumentado de tamaño; de color negro, superficie lisa, borde fino y consistencia normal. La vesícula y el bazo: normales.

Conclusiones: Síndrome de Dubin-Johnson.

Se efectúa biopsia hepática (Fig. 6) donde se observa un pigmento intrahepatocitario de color pardo amarillento a predominio centrolobulillar.

Las coloraciones de Fontana y Schorl fueron positivas (orientan a favor de melanina y lipofushina).



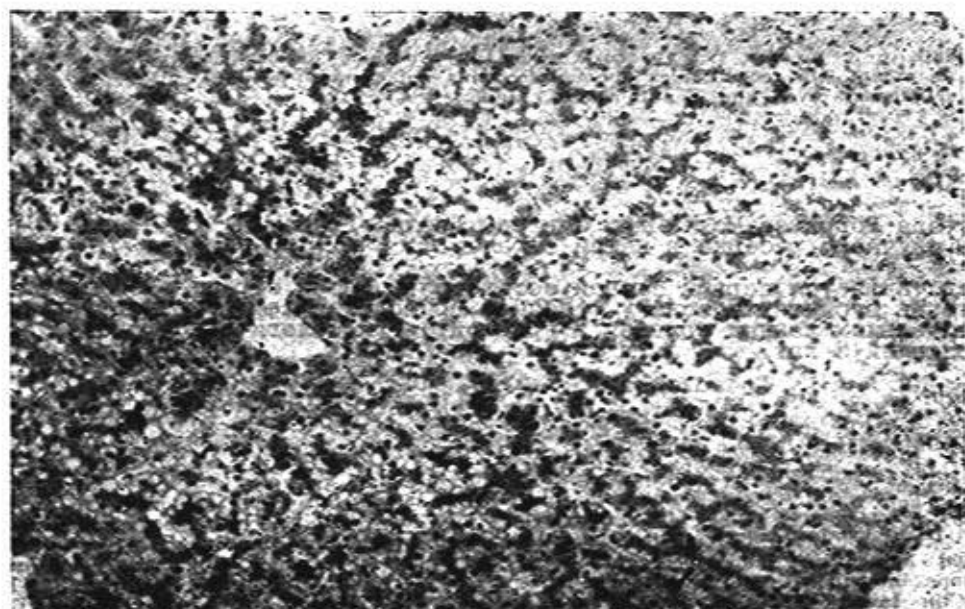


Fig. 6.—Corte histológico de la biopsia hepática efectuada en 1973 esta vez dirigida en el acto laparoscópico. En la misma se observa el patrón histológico del Síndrome de Dubin-Johnson o sea: pigmento amarillo pardusco a predominio centrolobulillar. Comparativamente con la biopsia de 1968 es notable el aumento del pigmento característico en la última muestra.

*Se concluye:*

1. Que frente a una ictericia familiar o recidivante a predominio de la bilirrubina conjugada y que presente una transaminasa glutámica pirúvica con cifras normales o discretamente elevadas: a pesar de que clínicamente el caso sea sugestivo de hepatitis infecciosa, sospechar la posibilidad de un Síndrome de Dubin-Johnson.

2. Que el diagnóstico del SDJ se basa fundamentalmente en:

- a) Curva de BSP *ascendente después de los 45 mts.*
- b) Vesícula no visible en el tiempo habitual de una colecistografía.
- c) Laparoscopia: hígado de color negro (ya descrito).
- d) Biopsia hepática: pigmento intrahepatocitario amarillo pardusco a predominio centrolobulillar.

SUMMARY

Estrada Rodríguez, M. et al. *Dubin-Johnson syndrome. A report of the first case in children occurred in our country.* Rev Cub Ped 46: 6, 1974.

The first case reported in Cuba of Dubin-Johnson syndrome or disease in a child is presented. Most outstanding data from this entity are collected and histologically compared with those from a 5-year evolution.

## RESUME

Estrada Rodríguez, M. et al. *Syndrôme de Dubin-Johnson. Rapport du premier cas apparu à Cuba chez un enfant.* Rev Cub Ped 46: 6, 1974.

On rapporte le premier cas apparu à Cuba du syndrôme de la maladie de Dubin-Johnson chez un enfant. On recueille les données les plus importantes de cette entité, leur comparant histologiquement avec une évolution de 5 années.

## РЕЗЮМЕ

Эстрада Родригес М., и др. Синдром Дубина-Джобсона. Сообщение о первом случае у ребенка в нашей стране. Rev Cub Ped 46: 6, 1974.

Представляется первый случай сообщения в нашей стране о синдроме или болезни Дубина-Джобсона у ребенка. Приводится перечень наиболее отличительных данных болезни и проводится гистологическое сравнение с эволюцией 5 лет.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—Arias, I. M. et al. Black liver jaundice in corriedale sheep: Metabolism of tritiated apinephrine and incorporation of isotope into the hepatic pigment in vivo. *J Clin Invest* 44: 1025, 1965.
- 2.—Arias, I. M. et al. Multiplicity of hepatic excretory mechanism for organic anions. *J Gen Psychol* 53: 238-247, 1969.
- 3.—Buban, V. R. Ruppert. Th: Dubin-Johnson Syndrome. Electron microscopic observation of hepatic pigment. A case study. *Am J Clin Pathol* 57: 306-310, 1972.
- 4.—Bartholomew, L. G. et al. Jaundice associates with lipochrome pigmentation of the liver. *Gastroenterology* 33: 302, 1957.
- 5.—Bruguera, M. et al. Consideraciones acerca de la naturaleza del pigmento de la Enfermedad de Dubin-Johnson. *Rev Clin Esp.* Abril: 151-1970.
- 6.—Carolli, J. et al. La Maladie du Dubin-Johnson. Evolution des idées concernant la nature melanique de pigment intrahepatique et contribution nouvelle a propos d'un cas avec melanine. *Rev Med Chir Mal. Foie:* 42: 133, 1965.
- 7.—Dubin, I., F. Johnson. Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells: A new clinicopathological entity with report of 12 cases. *Medicine* 33: 155, 1954.
- 8.—Dubin, I. Chronic idiopathic jaundice. A review of fifty cases. *Am J Med* 21: 268, 1958.
- 9.—Estrada, Rguez., M. Síndrome de Dubin-Johnson y Síndrome de Rotor. Reporte inicial de 5 casos. Tesis de grado, 1972.
- 10.—Estrada Rodríguez, M. y C. L. Alvarez. Diagnóstico e histoquímica de seis casos portadores de la Enfermedad de Dubin-Johnson Simposium Nacional de Hígado 1973 (en prensa).
- 11.—Orelano, Alcalde. *Rev Clinica Chilena* 1969.
- 12.—Sprinz, R. Nelson. Persistent non hemolytic hyperbilirrubinemia associated with lipochrome like pigment in liver cells: Report of four cases. *Ann Int Med* 41: 952, 1951.
- 13.—Sherlock, S. *Ann Int Med* 65: 397, 1966.
- 14.—Shoenfield, et al. Studies of chronic idiopathic jaundice. *Gastroenterology* 41: 2, 1963.

Recibido el trabajo: enero 16, 1974.