

HOSPITAL DOCENTE PROVINCIAL "EDUARDO AGRAMONTE PIÑA" CAMAGÜEY

## Diagnóstico e histoquímica de los síndromes de Dubin-Johnson y Rotor

### Informe inicial de tres casos pediátricos\*

Por los Dres.:

MANUEL ESTRADA RODRIGUEZ\*\*  
LUIS ALVAREZ CARRAZANA\*\*\*

Estrada Rodriguez, M. et al. *Diagnóstico e histoquímica de los síndromes de Dubin-Johnson y Rotor. Informe inicial de tres casos pediátricos.* Rev Cub Ped 48: 2, 1976.

Se estudian tres casos pediátricos de pacientes portadores de los síndromes de Dubin-Johnson y Rotor, diagnosticados por medio de la laparoscopia y biopsia hepática, teniendo en cuenta algunos elementos clínicos (ictericia familiar crónica), humorales (bilirrubina conjugada aumentada en sangre, curva de BSP patológica después de los 45 minutos) y radiológicos, los cuales representaron una valiosa orientación. Se trató de esclarecer la eterna polémica sobre la naturaleza del pigmento Dubin-Johnson, para lo que se efectuó un estudio histoquímico en el caso del paciente pediátrico que se analizó, y que ofrece como resultado que dicho pigmento pertenece a ambos grupos (melanina y lipofucsina), por lo cual se considera dicho pigmento como una lipomelanina.

#### INTRODUCCION

La enfermedad o síndrome de Dubin-Johnson,<sup>1</sup> descrito por estos autores en 1954 como una ictericia crónica idiopática, con un pigmento no identificado en las células hepáticas, es una entidad que a partir del último decenio ha sido objeto de frecuentes publicaciones en el ámbito internacional.<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup>

En nuestro país, hemos dado a conocer en varias jornadas nacionales y pro-

vinciales un total de cinco casos de pacientes adultos<sup>7</sup> y, recientemente el de un niño,<sup>8</sup> que es el primero informado en nuestro medio. A pesar del tiempo transcurrido, la polémica sobre la naturaleza del pigmento Dubin-Johnson, sigue vigente: los defensores de la melanina y los de la lipofucsina. A los casos de adultos portadores del síndrome de Dubin-Johnson (SDJ) se les realizaron las técnicas idóneas en relación al pigmento. Ello motivó que con nuestro paciente pediátrico se siguiera idéntica orientación, y se obtuvieran además nuevas experiencias en relación al diagnóstico.

El tan discutido síndrome de Rotor,<sup>9</sup> descrito por este autor en 1948, en una familia filipina que presentaba una ictericia crónica no hemolítica, es otra entidad que nos ocupa, por lo que se analizan dos casos que lo presentaron, y

\* Trabajo presentado en la Jornada Nacional de Pediatría en 1974.

\*\* Jefe del frente provincial de gastroenterología del hospital provincial docente "Eduardo Agramonte Piña", Camagüey.

\*\*\* Jefe del frente provincial de anatomía patológica del hospital provincial docente "Eduardo Agramonte Piña", Camagüey.

trataremos de explicar la experiencia extraída al respecto.

#### MATERIAL Y METODO

Se revisan tres historias clínicas de pacientes portadores de los síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor, para lo que se sigue un patrón específico:

1. Historia clínica completa.
2. Laboratorio clínico: hemograma con diferencial, bilirrubina directa o conjugada y total, pigmentos biliares en la orina, transaminasas glutámico oxalacética y pirúvica (TGO y TGP). Así como la fosfatasa alcalina, curva de bromosulfaleína (BSP), coagulograma mínimo completo y cromatografía en el SDJ.
3. Radiografía. Colecistografía (con doble dosis y vaciamiento).
4. Laparoscopia con biopsia hepática.
5. Estudio histoquímico.

El laparoscopia usado fue el S. Wolf, conocido como el de Kalk y las biopsias hepáticas, se efectuaron con el trocar de Menghini.

#### RESULTADOS Y COMENTARIOS

En el cuadro I se enfatiza, cómo después de diagnosticar el SDJ se trató de efectuar una investigación de los antecedentes familiares que, aunque fue incompleta, evidenció que existían en dicha familia dos miembros de la misma, portadores del síndrome de Rotor (SR). Como dato adicional informaremos que en dicha familia, se diagnosticaron un síndrome Dubin-Johnson y uno de Rotor en adultos.

En el cuadro II se destacan los elementos clinico-humorales más importantes de ambas entidades: ictericia, coluria, hipocolia transitoria, discreto prurito y dolor en hipondrio derecho, lo que sugiere una fase colestásica en el SDJ, todo lo cual asociado a una vesícula que no se tiñe, han provocado frecuentemente en el adulto, en más de una ocasión, una intervención quirúrgica innecesaria.<sup>10, 11</sup> Sin embargo, en ambos pacientes portadores del síndrome de Rotor, la ictericia y la coluria fueron discretas.

En relación al laboratorio expresaremos que ambas entidades presentaban una hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina conjugada, las TGP y TGO en cifras normales, al igual que la fosfatasa alcalina y el coagulograma mínimo. La hemoglobina y el diferencial en cifras adecuadas; no así la curva de BSP, cuyo porcentaje de retención se eleva paradójicamente, a partir de los 45 minutos, dato poco común en hepatopatías. Ello se debe a que en ambos síndromes hay un defecto en la excreción de la bilirrubina, así como de otras sustancias, por el polo biliar del hepatocito. La BSP y las sustancias yodadas son afectadas por este trastorno excretorio. En el caso de la BSP, la sustancia es conjugada y luego regurgitada, lo cual explica su ascenso paradójico.

En relación a la cromatografía, en el SDJ durante la fase icterica, que es casi constante, aparecen tres fracciones:<sup>12, 13</sup> fracción I, que se manifiesta antes de los 45 minutos y la II y III, después de los 45 minutos. En nuestro caso la frac-

#### CUADRO I

##### SINDROMES DE DUBIN-JOHNSON (DUBIN-SPRINZ) Y ROTOR

Edad (al diagnosticarlos)	Sexo	Raza	Area	Motivo de consulta	
Dubin-Johnson	14 años	M	B	Urbana	Ictericia
Rotor (1° caso)	11 años	F	B	"	Investigación familiar
Rotor (2° caso)	12 años	F	B	"	"

## CUADRO II

### ELEMENTOS CLINICOHUMORALES MAS IMPORTANTES EN EL SDJ Y ROTOR

Dubin-Johnson	Rotor	Dubin-Johnson	Rotor
Ictericia	Subictero	Bilirrubina conjugada aumentada en sangre	Niveles discretos en sangre de bilirrubina conjugada
Coluria	Discreta coluria	Pigmentos biliares +	Discretos pigmentos biliares +
Hipocolia	- -	B S P (45 minutos): normal	B S P (45 minutos): normal
Disc. prurito	- -	Curva B S P: patológica	Curva B S P: patológica
Disc. hepatomegalia	- -	T G P y T G O: normal	T G P y T G O: normal
Dolor hipocondrio derecho	- -	Fosfatasa alcalina: normal Cromatografia: patológica	Fosfatasa alcalina: normal

## CUADRO III

### ELEMENTOS RADIOLOGICOS - ENDOSCOPICOS - HISTOLOGICOS EN EL SDJ - ROTOR

Radiología	Laparoscopia	Histología
<i>Sindromes Dubin-Rotor</i>	<i>Dubin-Johnson</i>	<i>Dubin-Johnson</i>
Vesicula no se colorea en el tiempo habitual	Higado de color pardo negruzco, negro pizarra	Pigmento pardusco intrahepatocitario con predominio centro lobulillar
<i>Sindrome Dubin-Johnson</i>	<i>Rotor</i>	<i>Sindrome de Rotor</i>
Vesicula no se colorea en tiempo prolongado	Higado de aspecto normal	Normal
<i>Sindrome de Rotor</i>		<i>Histoquimica</i>
Vesicula si se colorea en tiempo prolongado		Dubin-Johnson: patológico Sindrome de Rotor: normal

ción III se visualizó (SDJ). Sin embargo, en los escasos periodos anictéricos del SDJ no pudimos visualizar la fracción III después de los 45 minutos.

El cuadro III ofrece una serie de datos a retener:

La colecistografía con doble dosis no se visualiza en el tiempo habitual; ello se explica por el déficit excretorio que presenta el SDJ para las sustancias de contraste, o sea, una situación similar a la que presenta la BSP. Sin embargo, en nuestros dos pacientes con síndrome de Rotor en el tiempo habitual no se visualizó la vesícula; pero cuando esperamos un tiempo prolongado (más de 24 horas) se pudo visualizar.

La laparoscopia nos ofrece un hígado de color pardo-negruzco, negro pizarra etc., que es característico en esa entidad (SDJ).

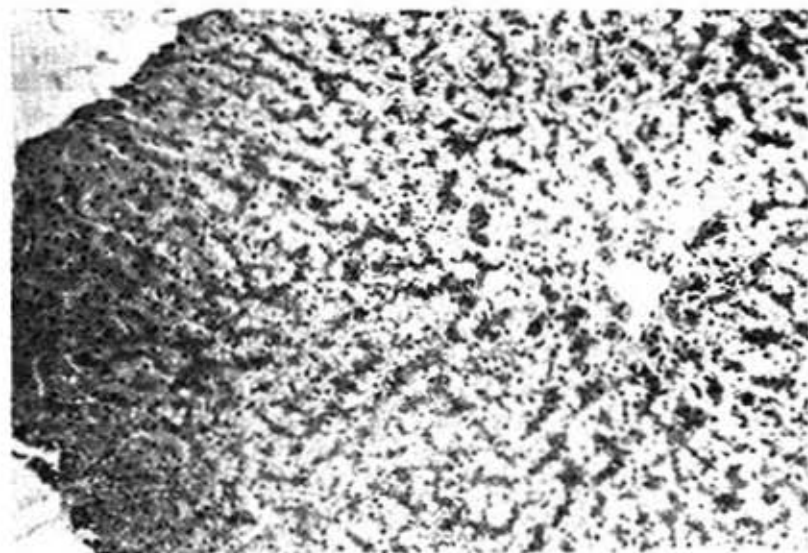
Asimismo mediante el corte histológico se detecta un pigmento pardusco,

intrahepatocitario con predominio centrolobulillar.<sup>11</sup>

Es interesante señalar que a nuestro paciente con SDJ se le realizó una biopsia en 1968, y que el diagnóstico del patólogo fue el de una hepatitis crónica. Cinco años más tarde al efectuarle una laparoscopia con biopsia hepática, se plantea un SDJ. Restrospectivamente al comparar ambas biopsias, nos percatamos de que desde 1968 se podía plantear el SDJ (figuras 1 y 2).

En relación con los dos casos portadores del SR podemos informar que la laparoscopia y la biopsia hepática fueron normales. Tal como se informa en la literatura médica mundial, esta discrepancia endoscópica-histológica entre ambas entidades es su verdadero diagnóstico diferencial, ya que existen varios elementos clinicohumorales afines al SDJ y al SR.<sup>12</sup>

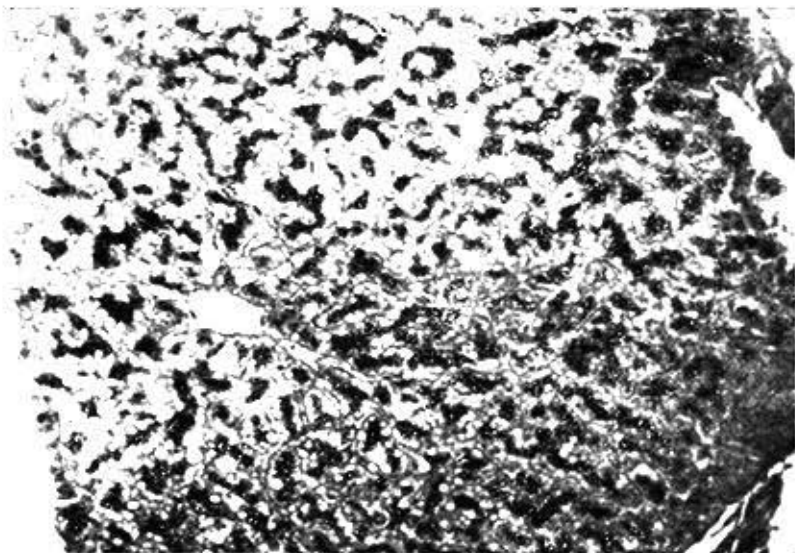
Por último, presentamos la histoquímica realizada al SDJ (cuadro IV).



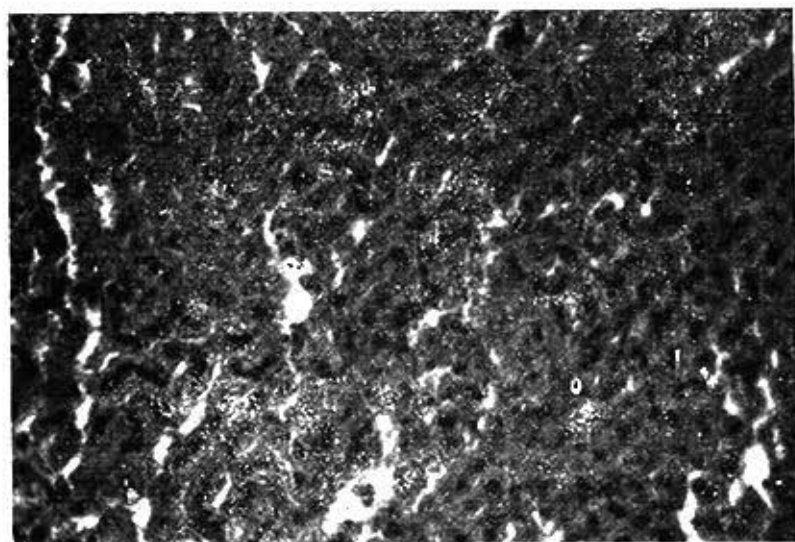
*Figura 1. Biopsia hepática efectuada en 1968. En este corte histológico se puede observar un pigmento intrahepatocitario orientador del SDJ.*

De las reacciones o técnicas utilizadas, fueron positivas (tiñeron el pigmento de una coloración específica): el Schmorl y el Fontana, por lo que opina-

mos que el pigmento Dubin-Johnson posiblemente pertenezca al grupo mixto de las lipomelaninas (lipofuccinas y melaninas) (figura 3).



*Figura 2. Biopsia hepática efectuada cinco años después: se observa el pigmento Dubin-Johnson a predominio centro lobulillar.*



*Figura 3. Positividad del pigmento Dubin-Johnson con las técnicas de Schmorl y Fontana (Lipomelanina) así como el L. Ziehl Nielsen.*

#### CUADRO IV

##### ESTUDIO HISTOQUIMICO REALIZADO AL SINDROME DE DUBIN-JOHNSON

Reaccion o técnica	Resultados
Stein	Negativa
Pearls	Negativa
Pas	Negativa
Schmorl	Positiva
Fontana	Positiva
L. Ziehl Nielsen	Positiva

Este patrón histoquímico de nuestro paciente pediátrico es idéntico a todos los casos adultos (Schmorl y Fontana positivos) y el L. Ziehl Nielsen fue también positivo (lipofuscinas).

#### CONCLUSIONES

1. Que el diagnóstico del síndrome de Dubin-Johnson es eminentemente laparoscópico e histológico, con algunos elementos clínicos, humorales y radiológicos que representan una valiosa orientación.
2. Que el síndrome de Rotor, presenta algunos rasgos clínicos, humorales y radiológicos, similares al Dubin-Johnson; pero la laparoscopia e histología normales señalan su diagnóstico diferencial.
3. Que es necesario seguir efectuando el análisis de los antecedentes familiares en estas entidades, por la posibilidad de nuevos casos.
4. Que en el síndrome de Dubin-Johnson que presenta el paciente infantil, el pigmento pertenece a una lipomelanina.

#### SUMMARY

Estrada Rodriguez, M. et al. *Diagnosis and histochemistry of Dubin-Johnson and Rotor syndromes. An initial report of three children.* Rev Cub Ped 48: 2, 1976.

Three children with Dubin-Johnson and Rotor syndromes who were diagnosed through laparoscopy and liver biopsy are studied. Some clinical (chronic familial jaundice), humoral (increased levels of blood conjugated bilirubin, pathologic BSP, curve after 45 minutes), and radiological aspects were considered and they were very useful. The nature of the Dubin-Johnson pigment was histochemically studied in one child and it was found that such pigment belonged to both melanin and lipofuscin groups, and consequently it was considered as a lipomelanin.

#### RESUME

Estrada Rodriguez, M. et al. *Diagnostic et histochimie des syndromes de Dubin-Johnson et Rotor. Rapport initial sur trois enfants.* Rev Cub Ped 48: 2, 1976.

Ce travail présente le cas de trois enfants avec les syndromes de Dubin-Johnson et Rotor, diagnostiqués au moyen d'une laparoscopie et une biopsie hépatique. Quelques éléments cliniques (ictère familial chronique), humorales (niveaux de bilirubine conjuguée augmentés dans le sang, courbe de BSP pathologique après 45 minutes) et radiologiques ont été considérés et on représenté une grande aide. Essayant d'éclaircir l'éternelle polémique sur la nature du pigment de Dubin-Johnson on a effectué, avec un des enfants, une étude histochimique qui a démontré que ce pigment appartenait au deux groupes (mélanine et lipofuscine). Pour cette raison ce pigment a été considéré comme une lipomelanine.



## РЕЗЮМЕ

Естрада Родригез М., и др. Диагноз и гистохимика Дубина-Жонсона и Ротора. Начальное сообщение трёх детей. *Rev Cub. Ped* 48:2, 1976.

Изучили трёх детей синдромами Дубина-Жонсона и Ротора у которых диагноз устанавливали по средством лапароскопии и печеночной биопсии. Имели ввиду некоторые клинические элементы (хроническая семейная желтуха) туморальные (содержание ассоциативной билирубина, кровяная патологической БСР после 45 минут) и рентгенологические, представляющие ценную помощь. Старались выяснить вечную противоречию о природы пигмента Дубина-Жонсона, вследствие чего проводили гистохимическую изучению у одного ребенка — когда было доказано, что этот пигмент принадлежит к двум группам (меланина и липофузла). Одновременно такому пигменту назвали липомеланины.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Dubin, I. N., Johnson, F.* Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells: A new clinic pathological entity with report of 12 cases. *Medicine* 33: 155, 1954.
2. *Dubin, I. N.* Chronic idiopathic jaundice a review of fifty cases. *Am J Med* 24: 268, 1958.
3. *Rodes, J. y cols.* Enfermedad de Dubin-Johnson. *Rev Clin Esp* 115: 117, 1969.
4. *Bartholomew, L. G. et al.* Jaundice associated with lipochrome pigmentation of the liver (Dubin-Johnson syndrome). *Gastroenterology* 33: 302, 1957.
5. *Oliva, H. y cols.* Histoquímica y ultraestructura en la enfermedad de Dubin-Johnson. *Rev Clin Esp* 115: 2, 117, 1969.
6. Consideraciones acerca de la naturaleza del pigmento de la enfermedad de Dubin-Johnson. *Rev Clin Esp* 117: 2, 151, 1970.
7. *Estrada Rodriguez, M. y Alvarez Carrazana, L.* Diagnóstico e histoquímica de la enfermedad de Dubin-Johnson — Simposio de Hígado. La Habana, oct. 1973 (en prensa).
8. *Estrada Rodriguez, M. y Alvarez Carrazana, L.* Síndrome de Dubin-Johnson. Reporte del primer caso pediátrico en nuestro país. *Jornada Provincial de Pediatría*. Dic. 1973 (en prensa).
9. *Rotor, A. et al.* *Acta Med Filipinas* 5: 37, 1948.
10. *Lescoleo, C. y cols.* Ictericia idiopática crónica. *Rev Clin Esp* 99: 189, 1965.
11. *Schonfield, L. et al.* Studies of chronic idiopathic jaundice (Dubin-Johnson syndrome). Demonstration of hepatic excretory defect. *Gastroenterology* 44: 101, 1968.
12. *Rodes, J. y cols.* El metabolismo de la bromosulfaleína (BSP) en la enfermedad de Dubin-Johnson. *Rev Clin Esp* 115: 125, 1968.
13. *Segal, D. y cols.* Enfermedad de Dubin-Johnson. *Prens Med Arg* 55: 579, 1968.
14. *Robin, S.* Tratado de Patología. Edic. 1968. Instituto del Libro, La Habana, Cuba.
15. *Dubin, I. N.* Rotor's syndrome and chronic idiopathic jaundice. *Arch Int Med* 110: 823, 1962.

Recibido el trabajo: junio 18, 1975.