

ENFERMEDAD DE DUBIN Y JOHNSON

Dr. ALEJANDRO S. ARIAS

En todo caso de ictericia, después de un estudio completo, con el auxilio de todos los recursos que el gastroenterólogo tiene a su disposición (historia clínica, laboratorio, radiología, eliminación de colorantes, laparoscopia y biopsia por punción) es menester, luego de relacionar todos los datos que se obtengan, ubicar el caso dentro de uno de los tipos patogénicos de las ictericias, hoy admitidos, a fin de una correcta actitud terapéutica. Ello no siempre fue posible. Hoy día, gracias a los conocimientos actuales sobre la génesis y metabolismo de la bilirrubina, se ha podido establecer una clasificación patogénica, mejor dicho, remozar y adecuar la clasificación de Ducci y Watson, al pensamiento actual, y ubicar por lo tanto, a la luz de los pasos que sigue la bilirrubina, desde el hem hasta la molécula conjugada que se excreta por el polo biliar de la célula hepática, casi todos los casos de ictericia que hoy conocemos.

Así pues, es menester que recordemos aunque sea sucintamente en razón del espacio disponible, el esquema del

metabolismo de este pigmento biliar.

Haré pues sólo un recuerdo esquemático, que servirá a la perfección los fines didácticos de establecer una clasificación de las ictericias, que nos permitirá ubicar esta enfermedad.

Antes de continuar, aclaro que a fin de discutir el caso que traigo como un aporte a la casuística nacional, invertiré el orden convencional de la exposición. Así pues, primero haré referencia a los conocimientos que actualmente tenemos sobre la patología, clínica, anatomía patológica, pruebas funcionales, sintomatología, evolución, pronóstico y tratamiento, de la enfermedad de Dubin y Johnson para luego presentar nuestro caso a la consideración de ustedes.

METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

Los eritrocitos viejos son desintegrados en el sistema retículo endotelial, donde la hemoglobina liberada pierde hierro y se transforma en bilirrubina libre, no conjugada. Por mecanismo no acla-

rado, ésta alcanza la célula hepática, y tras complejos acontecimientos se conjuga bajo la acción enzimática de la glucuronil transferasa con el ácido glucurónico para transformarse en bilirrubina conjugada, o de reacción directa, que luego es transportada y excretada, también por mecanismo no muy claro, pero que hoy sabemos está en relación con la función de las sales biliares, por el polo biliar de la célula hepática, hacia los canales biliares. Resumiendo, tenemos una sucesión de hechos 1) la hemólisis y la consiguiente formación de bilirrubina libre, 2) la captación a nivel

del polo sanguíneo del hepatocito, 3) la conjugación a nivel del sistema microsómico, que implica la acción de un sistema enzimático, 4) el transporte y la excreción a nivel del polo biliar, 5) la vehiculización de la bilirrubina conjugada, primero por los capiliculis y luego por las grandes vías biliares, hacia el duodeno (fig. 1). Agregaremos que además no sólo se produce bilirrubina a partir de hematíes circulantes y envejecidos, sino también en la médula ósea a partir de eritrocitos inmaduros. Son las ictericias por shunts, descritas por Israel.

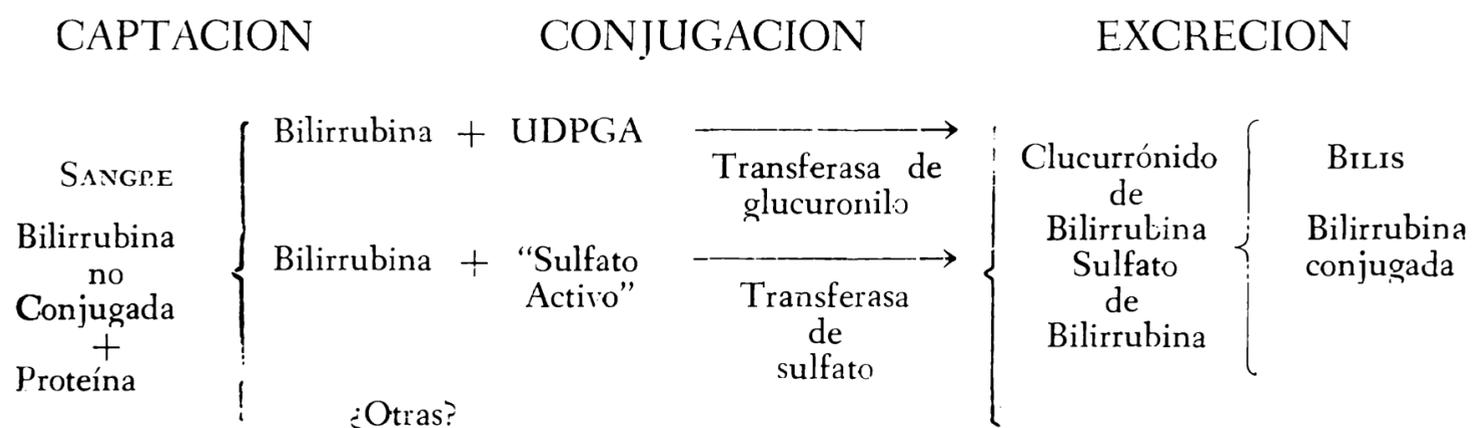
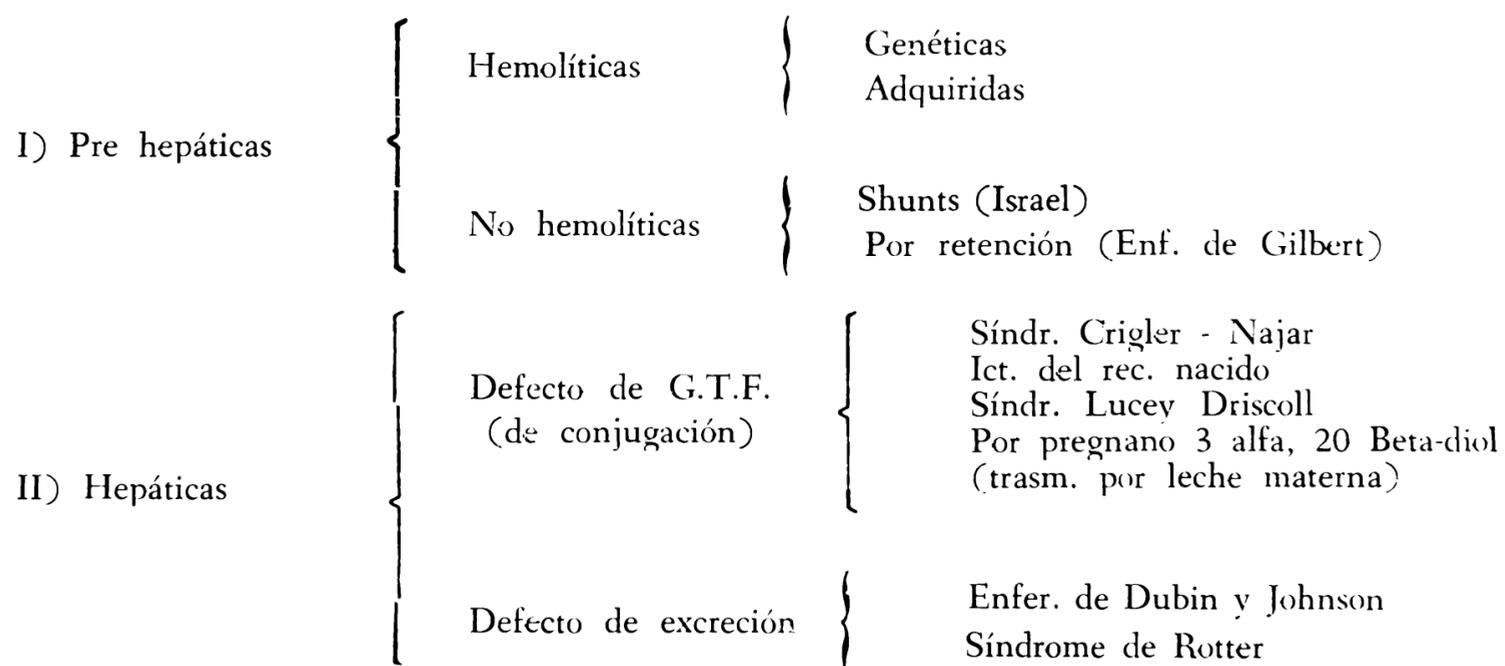


Fig. 1. — Esquema de los mecanismos del metabolismo de la bilirrubina.

CLASIFICACIÓN DE LAS ICTERICIAS



Hepatitis	}	Infecciosas - virales Bacterianas - químicas Físicas	
Hepato - canaliculares o colestasis intrahepáticas	}	Hepatitis viral Químicas Bacterianas Alcohol Embarazo	} Agudas
	}	Cirrosis B. Pr. Cirr. Portal Cirr. Post. Nec.	} Crónicas
Post hepáticas	}	Completas Incompletas	

LA ENFERMEDAD DE DUBIN Y JOHNSON

Historia y nomenclatura. — Descrita independientemente y casi al mismo tiempo por Dubbin y Johnson (4 casos en 1954) y Spring y Nelson (14 casos en 1954) con los nombres de "ictericia crónica con pigmento no identificado en las células hepáticas" por los primeros y de "hiperbilirrubinemia no hemolítica persistente, asociada con pigmento lipocrómico en las células hepáticas" por los segundos. Son, como vemos, nombres muy largos y demasiado descriptivos. Watson propuso, con el afán de diferenciarla del Gilbert, llamarla disfunción hepática constitucional tipo Dubin y Johnson. Otros prefieren llamarla síndrome. El propio Dubin en 1958 propone llamarla "Ictericia crónica idiopática". También pensó en llamarla ictericia Mavrohepática, que en griego significa ictericia con hígado negro. Igualmente algunos americanos la llaman en su idioma "black liver jaundice". No podría asegurar por qué se olvidó a Sprinz y Nelson, pero el caso es que el nombre de Dubbin y

Johnson es más difundido universalmente.

Características clínicas. — Se trata de una enfermedad que cursa con ictericia crónica, que puede hacerse ostensible en la niñez, o en el adulto joven (hay algún caso diagnosticado recién a los 70 años) que afecta de preferencia a la raza blanca, más a los varones, y que en muchos casos es de carácter genético. No afecta el estado general y la supervivencia es larga.

Etiología. — Se ha afirmado que esta enfermedad tiene en un tercio de los casos, una historia familiar de ictericia, y la modalidad hereditaria es de carácter dominante, de penetración incompleta, y expresión variable. Existen un cierto número de familias en las que la transmisión de la enfermedad a través de generaciones sucesivas ha sido demostrada tanto histoquímicamente como por biopsia hepática.

También hay que destacar que hay casos de hepatitis virales, que quedan con hiperbilirrubinemias conjugadas llamadas residuales, con escaso pigmento

oscuro en los hepatocitos, e incriminado como lipofuscina y discreta retención de la bromosulfaleína. Estos casos hacen pensar seriamente, si no podrá estar en juego una alteración de los mecanismos de excreción, secuela de la hepatitis viral.

Frecuencia. — Hasta el presente se conoce más de un centenar de casos, lo que nos habla de su infrecuencia, aunque es de creer que estudios más completos permitan hallar un mayor número de casos.

Sintomatología. — Inadvertidamente, luego de algún "stress", infección o exceso de trabajo o ejercicios, el enfermo se queja de dolor en el hipocondrio derecho, astenia, debilidad, anorexia, náuseas, o vómitos, con ictericia, hipocolia y coluria. En este momento se diagnostica, hepatitis o ictericia obstructiva, que ha llevado a muchos pacientes a la operación. Ulteriormente, se repiten en el curso de la vida, estos cuadros de ictericia. El enfermo, en los brotes de ictericia, presenta ligera hepatomegalia, coluria e hipocolia.

Duración de la enfermedad. — Se conocen en la literatura casos de hasta 50 años de evolución, sin mayor afectación del estado general.

Tipo del curso clínico. — La ictericia aparece en estos enfermos de diferentes maneras: I) insidiosa, II) aguda y III) coincidiendo con alguna otra enfermedad o "stress". El embarazo merece especial mención, como causa intercurrente o coincidente, pues la literatura destaca su relación con el comienzo o puesta en marcha de la enfermedad. Dubin destaca que en 6 observaciones, el embarazo inició o empeoró la ictericia.

En todos los casos el curso clínico de la ictericia fue intermitente o continuo y de intensidad fluctuante. Muchos enfermos tuvieron remisiones, durante las cuales la bilirrubinemia era normal. El

curso de la enfermedad no fue modificado por los diversos tratamientos y sí sufrió recaídas por las infecciones intercurrentes, exceso de esfuerzos físicos o de ingestión excesiva de alcohol.

Pronóstico. — A juzgar por la larga duración de la enfermedad, el pronóstico es excelente. Las lesiones hepáticas no son progresivas, y la biopsia demuestra que en los períodos sin ictericia las alteraciones histológicas no sufren variaciones. Tampoco mejora el test de la bromosulfaleína.

Laboratorio. — Datos hematológicos: No hay alteraciones del recuento ni la fórmula leucocitaria. Nunca se evidenció hemólisis, ni alteración en la supervivencia de los eritrocitos. *Orina:* En los períodos de ictericia se encuentran sales y pigmentos biliares. *Reacciones de labilidad plasmática:* La reacción de Hanger suele ser positiva en algunos períodos de la enfermedad. El timol: Se presenta poco alterado en la mayoría de los casos, no alcanzando valores superiores a 8 unidades. La fosfatasa alcalina sólo muestra ligera elevación. *Proteinemia y electroforesis:* Sus resultados son habitualmente normales. *Bilirrubinemia:* Sus valores se presentan aumentados y alcanzan cifras de hasta 19 mgr. %. La bilirrubina directa constituye el 60% del total.

Prueba de la Bromosulfaleína. — Habitualmente la retención a los 45 minutos es superior al 10%. Pero el estudio del clearance muestra que los valores de K_1 son normales o muy poco disminuidos, lo que demuestra que la captación es normal, pero la excreción está alterada.

Colecistografía oral. — Es habitualmente negativa, y está también relacionado con la alteración de la excreción por parte de la célula hepática. Igualmente es negativa la colangiografía en-

dovenosa, que no visualiza ni la vesícula ni las vías biliares extrahepáticas.

Laparoscopia. — Visualiza un hígado de color pizarra o negro, de superficie lisa y brillante.

Anatomía patológica. — Estudiada por biopsia hepática por punción, se obtiene un cilindro de parénquima llamativamente negro. El estudio microscópico muestra la presencia en todos los casos, de acúmulos de un pigmento pardo o amarillento, toscamente granuloso, ubicado casi exclusivamente en la zona centrolobulillar. Alguna vez se encuentra diseminado más difusamente. En muy pocos casos se refiere la existencia del pigmento en las células de Kupffer, pero esto se atribuye a pequeñas necrosis celulares, que pondrían en libertad a aquél, y que ulteriormente sería captado por las células de Kupffer. No es habitual hallar otras lesiones, aunque se han descrito necrosis, ligeras infiltraciones portales y metamorfosis grasa leve. *Datos histoquímicos:* El pigmento no es hemosiderina, ni bilis. A la luz ultravioleta da una fluorescencia parda débil. El pigmento no toma el Sudan IV en cambio sí se tiñe de negro fuerte con el Sudan B. Tanto óptica como histoquímicamente, es difícil distinguir el pigmento de Dubin y Johnson de la lipofuscina, dada la similitud de sus reacciones frente a los distintos colorantes. Hay autores franceses que piensan que el pigmento que nos ocupa es de naturaleza melánica o de las catecolaminas. Dubin desecha esta manera de pensar, pero esta tesis está avalada y apoyada por recientes estudios en la oveja de Carriedale mutante, que tiene un trastorno idéntico en todos sus aspectos al síndrome de Dubin y Johnson.

Después de la administración de adrenalina tritlada se demuestra la incorporación de esta sustancia o de alguno

de sus metabolitos a los gránulos de pigmento.

Con el microscopio electrónico se logra aclarar algunas diferencias entre las lipofuscinas y el pigmento de Dubin y Johnson. Éste aparece como gránulos electrodensos, homogéneos, sin esa alternancia de zonas claras y oscuras características del lipocromo.

Fisiopatología. — Los estudios funcionales hepáticos parecen demostrar que tanto la captación como la conjugación de la bilirrubina y de ciertas sustancias están conservadas. En cambio hay una alteración en los mecanismos de transporte y excreción de la bilirrubina que diciendo: a) la hiperbilirrubinemia sérica, b) la retención aumentada de la B.S.F. a los 45 segundos, con un clearance casi normal, c) la colecistografía oral o la venosa son negativas, y d) la acumulación de pigmento característico.

Tratamiento. — No hay tratamiento eficaz. En los períodos de agravación de la ictericia, es prudente el reposo y una dieta hipercalórica e hiperproteica. Ya conocido el paciente y su diagnóstico, se le debe prevenir contra las infecciones, advertirle del efecto pernicioso de los esfuerzos y del alcohol. Los corticoides no tienen ningún efecto. Cuando aparece la infección respiratoria o amigdalina deben usarse antibióticos de amplio espectro.

Evolución y pronóstico. -- A pesar de durar toda la vida, la enfermedad no produce una reducción de la expectativa de vida. Los pacientes viven varias décadas.

Diagnóstico. — Si no tenemos presente esta enfermedad, podemos cometer errores diagnósticos, que nos lleven a operar un paciente, que vemos por primera vez con ictericia y coluria precedidas de dolores intensos en el hipocondrio derecho, con hepatograma normal o casi

normal, febrícula y colecistografía negativa. La sospecha como en el caso que referiré a continuación, se plantea frente a un enfermo cuya historia revela una ictericia no hemolítica, de larga duración, ictericia que no afecta el estado general, y más aún si hay familiares que padecen también de ictericia.

El diagnóstico positivo lo concluye la punción biopsia, que revela un cilindro negro, con una histología característica como la mencionada más arriba, la laparoscopia mostrando el hígado característico (black liver), la microscopía electrónica demostrando la homogeneidad del pigmento, y por último la retención aumentada de la B.S.F. a los 45 minutos con un K_1 normal, certifican en definitiva el trastorno de la excreción.

NUESTRO CASO

Resumen de la historia clínica: Varón de 31 años, ingresa al servicio de la Sala III del Instituto General San Martín de La Plata el 15 de mayo de 1964. No tiene antecedentes hereditarios de importancia. Bebió entre los 19 y 21 años vino hasta 1 litro y destiladas diariamente. Luego sólo tomó 2 vasos de vino diariamente. No hay carencias nutritivas ni otros exotóxicos. Salvo la afección en estudio, sólo ha padecido afecciones banales. Un hermano y un sobrino padecen en ocasiones ictericia. No se los pudo hacer concurrir al servicio para su estudio.

Enfermedad actual. — Hace muchos años cree que orinó más oscuro. Entonces tenía las conjuntivas amarillas. Hace diez años consultó a un médico por astenia, informándole que era "hepático". Hace dos años empezó a notar dolores epigástricos y en hipocondrio derecho, que atribuyó a los condimentos. Desde entonces comienza a notar prurito y algo más de coluria, en particular coin-

ciendo con las afecciones intercurrentes y los esfuerzos muy rudos (por entonces había comenzado a trabajar en hornos de ladrillos). Está uno o dos días en cama y luego reinicia sus actividades en aparente buen estado de salud, a pesar de que sus orinas eran oscuras. Días antes de su internación consulta a un médico a raíz de una otitis media, percatándose éste de que sus conjuntivas están amarillas, motivo por el cual lo interna en el servicio para su estudio.

Examen físico (resumen de los datos positivos). — Enfermo en buen estado de nutrición, conjuntivas ictéricas. *Piel:* trigueña. *Hígado:* 14 cm. de altura, borde inferior a dos traveses de dedo bajo el reborde costal, romo, liso, ligeramente aumentado de consistencia. *Bazo:* no se palpa.

Exámenes de laboratorio. — Sangre: rojos, 4.950.000; blancos, 7.900. Fórmula: N 72, E 2,5, B 0,5, L 20, M 5. Urea 0,20. Glucemia 0,90. *Tiempo de Proteinemia:* 6,4 gr. %. Separación electroforética: albúmina 2,7, globulinas 3,7 gr. %; α_1 0,12; α_2 0,89; Beta 0,64; gamma 1,98, Rel. Alb/gl. 0,79; Bilirrubinemia total 8,4 mgr. %; Conjugada 5,1 mgr. %; No conjugada 3,3 mgr. %; Labilidad Plasmática; Hanger +; Mc Lagan 8 U; Kunkel-Zn: 5 U. Cd. ++++; Colesterol total 2,20 gr. ‰. Fosf. Alcalina: 9 U.B.T.G.O.A.: 67 U.K. T.G.P.: 80 u.K. Retención de la B.S.F.; 14% a los 45. Depuración: K_1 0,150. Prueba de Exton-Rose: Normal. Análisis de orina: pigmentos biliares.

Punción esternal: médula ósea normal.

Colecistografía oral reforzadas No se vio la vesícula.

Colangiografía con Biligrafina: a las 2 horas no se vieron las vías viliares extrahepáticas, ni la vesícula biliar. No hubo eliminación renal.