

ESTUDIO DE DOS CASOS DE SINDROME DE DUBIN-JOHNSON

Dr. MAX ONTANEDA POLIT

Clínica del Seguro, Quito

La introducción de la microscopía electrónica en el estudio de la Hepatología, permitió conocer síndromes individualizados dentro del gran capítulo de las Ictericias. El hallazgo en el citoplasma del microscópico hepatocito de ínfimas estructuras llamados los organoides, condujo a la individualización clínica de síndromes que, iniciándose en la infancia o en la juventud, evolucionan en forma tal, que no se puede cotejarlos como ictericias hemolíticas ni tampoco dentro de las genuinas hepatitis porque no es común su origen.

La moderna hepatología nos habla así, del Síndrome de Gilbert, de la ictericia neonatal y del Síndrome de Crigler-Najjar, todos ellos cuadros pediátricos caracterizados por icterus con alta retención de bilirrubina indirecta imposibilitada de la conjugación por un déficit de glucoronil-transferasa, enzimas localizada en la fracción microscópica de uno de estos organoides: el retículo endoplasmático. Al lado de ellos, se han descrito otros dos, de la medicina de adultos y que se llaman, el Síndrome de Rotor y el de Dubin-Johnson, distintos a los anteriores porque aquí, la retención es de la bilirrubina directa que, suponiendo una correcta conjugación, encuentra disturbios en su paso del hepatocito a los ductos biliares primarios, sin que exista colostasis intra ni extra hepática en los grandes conductos.

El síndrome cuya atención hoy nos ocupa fue descrito en 1954 por Dubin quién estudió los 50 primeros casos hallados en el mundo; en 1960 Trivois recogía 60 casos más. Hasta 1962 en España se describían apenas tres casos y entre nosotros no he conocido que haya sido publicado ningún caso antes de ahora. Su rareza justifica su presentación e inquietud científica por el tratamiento propuesto.

El síndrome cuya atención hoy nos ocupa fue descrito en 1954 por Dubin quién estudió los 50 primeros casos hallados en el mundo; en 1960 Trivois recogía 60 casos más. Hasta 1962 en España se describían apenas tres casos y entre nosotros no he conocido que haya sido publicado ningún caso antes de ahora. Su rareza justifica su presentación e inquietud científica por el tratamiento propuesto.

CASUISTICA

A. Primer Caso: Paciente de sexo femenino, de veinte años de edad, procedente de la Provincia de Bolívar y que ingresa a la Clínica del Seguro So-

cial de Quito el 20 de Octubre de 1965.

La paciente ingresa por queja frecuente de dolor de tipo cólico en su hipocondrio derecho, náuseas, vómitos y anorexia. Ponen marco a esta sintomatología gran astenia y malestar general. El cuadro clínico descrito ha evolucionado por brotes de repetición frecuente dentro del último lustro de vida de nuestra enferma.

Los dolores en sus primeras manifestaciones ceden con empleo de antiespasmódicos, pero después, no. Indica gran intolerancia para las grasas, períodos de estreñimiento corto; ocasional coluria que se acompaña de subictericia conjuntival, que se ha agravado desde Setiembre del año anterior y que le obligó, un mes más tarde, a la hospitalización que nos condujo a su conocimiento.

En sus conmemorativos, llama la atención, que su madre murió, a edad quizá temprana, por "cirrosis hepática"; que de sus siete hermanos, una hermana mayor ha sido operada de litiasis vesicular y otras dos más, tienen ictericia crónica, manifiesta por la coloración típica de sus conjuntivas.

En su pasado patológico y funcional, anota gripes y anginas frecuentes, menarquía a los 14, con ritmo de veinte y cuatro días por tres de duración.

En la revisión de sus sistemas, merece anotarse a más de lo indicado: cefaleas, mareos, hiperexcitabilidad nerviosa. Pulso y tensión arterial dentro de la normalidad. Abdomen blando, con zona vesicular dolorosa a la palpación, Murphy positivo, lo mismo que el epigástrico, hígado no palpable en su borde inferior y su límite superior den-

tro de lo convencional.

En cuanto al laboratorio, en el momento de su admisión: hematocrito 34% con 13 grs. de hemoglobina; 5.500 glóbulos blancos de los cuales el 61% son segmentados neutrófilos y 28 linfocitos y sedimentación de 21 mm. en 1 hora.

La primera colecistografía en esa oportunidad constata exclusión de la vesícula biliar y la colangiografía que a continuación es solicitada indica que hasta 120 minutos después de la inyección de biligrafina permanece invisible el colecisto. La misma, diferida por veinte y cuatro horas, acusa presencia de imágenes radiolúcidas y el diagnóstico es: litiasis vesicular.

Se completan exámenes y los datos recogidos son los siguientes:

Urea: 28; Glucosa; 97 mg. %; Colesterol: 209 mg%; Índice Ictérico: 15%; Hijmans cuantitativo: Directa 0,9 e Indirecta 0,8; Fosfatasa alcalina: 2, 6 U. Bodansky; Turbidez del Timol: 2 U; Orina: Vestigios de Urobilina.

La paciente es intervenida quince días después de su ingreso y, el Cirujano reporta: Vesícula grande con adherencias a órganos y vecinos. En su interior hay multitud de cálculos pequeños.

Hígado: grande blando, llama la atención el color pardo oscuro casi negro y que no sangra mayormente al recoger un pedazo de su superficie para estudio histopatológico.

Ovario derecho: poliquístico.

El examen histopatológico dice: Vesícula grande con 45 cálculos mixtos de un centímetro cúbico cada uno. Hiperplasia linfática, fibrosis e hiperemia de sus paredes. No hay infiltrado in-

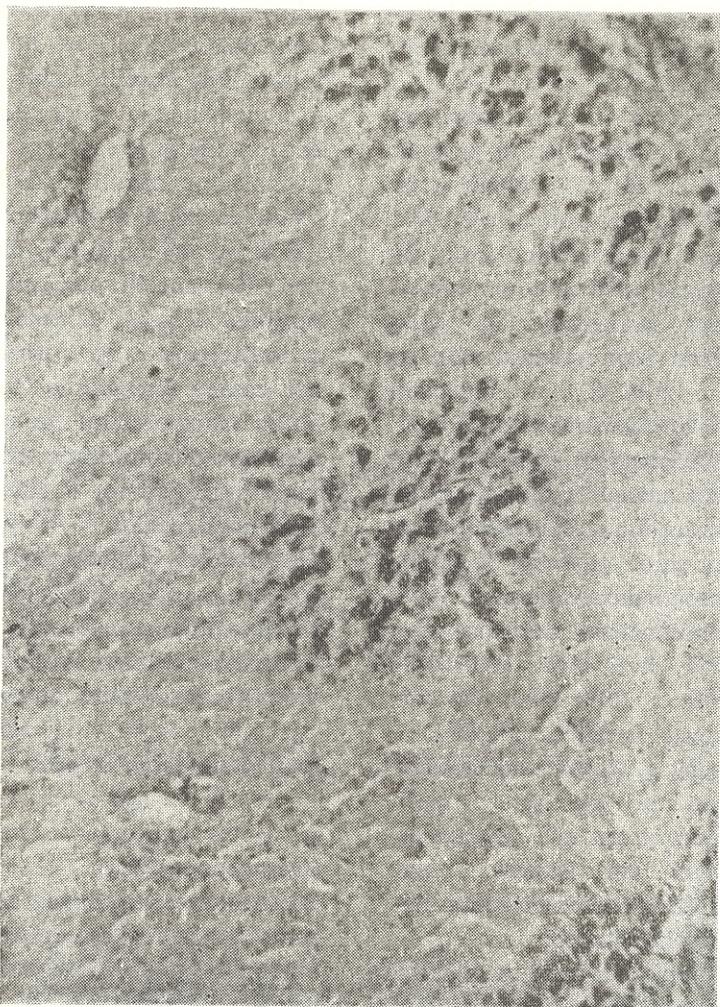


Fig. 1.—Corte de hígado

flamatorio. Ganglio cístico de 5 mm. de espesor.

Diagnóstico histopatológico: Colelitiasis y colecistitis crónica. Hígado: de color café negro. Pigmentación gruesa en la célula hepática, predominantemente centro lobulillar. El pigmento tiene la apariencia de gránulos de un color café oscuro. (el pigmento no es

de naturaleza lipóide, hemoglobínica, biliar ni marcial).

Ante este hallazgo del cirujano y ante la respuesta del histopatólogo el diagnóstico clínico era evidente: Síndrome de Dubin-Johnson. Pero la evolución se encargó de ratificar el acerto. En efecto, por los stress quirúrgicos, la ictericia de la enferma aumentó, los

dolores aumentaron y algo de su sintomatología anterior no desapareció sino que recrudesció.

El laboratorio no encontró mayores alteraciones en el hematológico, pero el Índice Ictérico subió a 28 y el Hijmans directo a 1,55 mg. y el indirecto a 0,65. El timol, la fosfatasa alcalina y el colesterol no sufrieron cambios apreciables. Lo mismo podemos decir de la electroforesis en la que nada de llamar la atención se halla. La investigación de una curva de excreción de Bromosulfontaleína reporta que ésta se encuentra retenida hasta en un 5%, 24 horas más tarde. La colangiografía no visualiza conductos ni a las 24 horas y no se aprecia, dice el informe del radiólogo, eliminación hacia las asas intestinales.

El diagnóstico ratificado por la evolución, fue pues el del Síndrome de Dubin y Johnson. Ante este cuadro no hay una terapéutica precisa, pero por razones que luego explicaré usé Aralen en tabletas con buen resultado, la paciente egresa de la clínica bastante mejorada un mes más tarde.

El presente caso nos puso en alerta y es así, como para el segundo caso que entro a describirlo, el diagnóstico de presunción fue establecido de antemano y ratificado por la biopsia ya que en este enfermo no tuvo lugar ninguna intervención quirúrgica.

B. Segundo Caso: Paciente domiciliado en Quito, de 35 años de edad y de profesión chofer. Relata que es el único caso en su familia, sin antecedentes patológicos mayores. Presenta ictericia súbita acompañada de dolor de hipocondrio derecho, náuseas, vómitos,

coluria y acolia a raíz de ingestión de carne de chanco. Por este motivo acude a una de las clínicas particulares de la ciudad, donde es estudiado con colecistografía y colangiografía que demuestran la negatividad del colecisto y aun de la pigmentación de las vías biliares extrahepáticas. Es propuesta una intervención por sospecharse colelitiasis. Por no estar convencido el paciente, consulta a otro cirujano, en este caso el Dr. Jaime Chávez, quien sin embargo cree que el caso debe ser estudiado por un clínico como primera medida y me remite el enfermo en consulta particular.

El examen clínico, encuentra hígado grueso a la palpación, sensible pero no doloroso al tacto, Murphy negativo, y presencia de ictericia algo intensa en conjuntivas y piel. Inquirida la esposa, dice que "de por vida" tiene un color amarillento en sus ojos que por momentos se le agrava, aunque en ninguna otra ocasión tanto como esta vez (Octubre de 1965).

Los exámenes de Laboratorio encuentran:

Índice Ictérico: 22 con Hijmans Directo: 2,85 y 1 mg. de Indirecta.

Fosfatasa Alcalina: 5 U.B.

Hanger: ++.

Prueba de la Bromosulfontaleína: retención a los 45 min.: 12,5%. retención a las 2 horas: 19,5% y a las 24 horas: 11,5%.

Solicítase biopsia, que la ejecuta el mismo Dr. Chávez Estrella, cirujano de la Clínica del Seguro que operó a la enferma G. B. del caso anterior, y encuentra que el hígado es duro y sangra

notablemente poco, como en el caso ya referido.

El resultado del examen histopatológico, dice así:

Material enviado: un fragmento de hígado de aspecto negruzco.

Microscópico: Pigmento grueso de color café oscuro en el protoplasma de la célula hepática. El pigmento no presenta localización preferentemente centro lobulillar, ocupa irregularmente el parénquima del lobulillo. Parece haber engrosamiento del retículo. Pigmento no es de naturaleza lipoide, hemático ni biliar.

También aquí el cuadro clínico, el examen de laboratorio especialmente la curva típica de B. S. F. tal como la descrita por Mandema hicieron sospechar en Dubin y vimos nuestra sospecha confirmada por el hallazgo del examen histopatológico.

Tratamos a nuestro paciente: 1º con Cholipin, sin éxito; luego con Kenacort por quince días, 8 mgs. a las 8 a.m. de cada día sin éxito y finalmente con Aralen, con lo cual obtenemos singular mejoría clínica que se traduce por casi desaparecer la subictericia constante de sus conjuntivas. No podemos hablar todavía de curación por no poder realizar biopsias y exámenes de laboratorio que lo confirmen o rechasen.

DISCUSION

El cuadro clínico de Dubin-Johnson se caracteriza por siete puntos característicos dentro de su sintomatología y evolución, ellos son:

1º Aparece en cualquier edad, pero

es más ostensible, entre la 2 y 3 décadas de la vida.

2º Es significativa su iniciación y su exacerbación coincidiendo con el embarazo, intervención quirúrgica o proceso infectivo-intercurrente.

3º Su evolución crónica; con brotes ictericos periódicos y manifestaciones de astenia, anorexia, epigastralgia, vómitos y diarreas y de intensidad leve, que no impiden la actividad del enfermo.

4º Tipo de enfermedad familiar.

5º Colecistografía negativa, la colangiografía demuestra vesícula o excluida o débilmente pigmentada aun sin estar ocupada. A veces se le asocia colelitiasis como en nuestro primer caso.

6º La eliminación de la B. S. F. es claramente perturbada, presentándose retención alargada en el tiempo.

7º El hígado grueso, negro y con pigmentaciones típicas, patognomónicas del proceso y cuya producción debe estar en relación con su etiopatogenia.

□

Es a partir de estos hechos clínicos, que queremos establecer nuestras consideraciones.

El primer punto de máximo interés es el estudio de las pigmentaciones o inclusiones en el hepatocito. Para Dubin y Johnson, se trata de una variedad de lipofuschina análoga a la existente en el hígado normal. Para Ehrlich, Novikoff, Platt y Essner (1) que estudiaron el pigmento bajo técnicas de microcitoquímica y micrografía electrónica, no se trata de una pigmentación

comparable a la lipofuschina, sino, más bien, a la melanina; sin afirmar que se trata de la misma substancia.

En un estudio reciente los autores italianos Patrassi, De Sandre y Leonardini de la Clínica Universitaria de Padua (2) se expresan así: "Nosotros no sabemos si estas diferencias son simples diferencias cuantitativas, o si por el contrario, ellas representan diferencias cualitativas. Falta además, reparar que aun en el síndrome de Dubin-Johnson, se ha demostrado que en ciertos sujetos el pigmento es del tipo melánico, mientras que en otros es del tipo lipofuschínico y por esta razón, ningún autor se ha atrevido hasta el momento proponer otra subdivisión del síndrome mismo".

Por lo expuesto, la existencia de los dos pigmentos se presta a especulación. Las lipofuschinas derivan de la oxidación de los lipoides y lipoproteínas y según Siebert, contienen el 20% de lípidos y una cierta cantidad de amino-ácidos. Corresponden a los "pigmentos de envejecimiento" y se los halla normalmente en el corazón, en el hígado de individuos viejos o destruídos por enfermedades caquetizantes. El hecho que se encuentren en individuos jóvenes, como en el síndrome de Dubin, sugiere que no se trata de este pigmento precisamente, de esta fuschina de "desgaste", sino de otro, similar, atesorado en los lisosomas o sea de un organoide capaz de destruir restos celulares y residuos metabólicos dentro de la propia célula.

La melanina, es un polímero de compuestos orgánicos derivados de la tiro-sina; normalmente está en la célula de

las capas superficiales de la piel y a veces en la dermis, en el pelo y en el iris.

En el hombre, lo mismo que en muchos animales, el control de pigmentación lo realiza una hormona hipofisaria: la hormona estimulante de los melanocitos (HEM) y en otros estados, vemos la relación con las hormonas sexuales y tiroidea. Así mismo en la pigmentación de la piel, otra fuerza y de vigor, es la del sistema nervioso. No conocemos que clase de fuerza podría invocarse para explicar esta hiperpigmentación de las células hepáticas en este síndrome.

El segundo punto importante a considerar, es que estas pigmentaciones, se atesoran en los lisosomas, partículas citoplasmáticas que se caracterizan por contener en el interior de una membrana, una serie de enzimas hidrolíticas, "constituye, dice Hers de Louvain-Bélgica, (3) un pequeño sistema digestivo intracelular que parece jugar un papel fundamental en la destrucción de una serie de substancias de origen extra o intracelular".

Las enzimas hidrolíticas que hasta hoy han sido identificadas en número de doce, juegan papel importante en la parte catabólica de la renovación celular. Ciertas substancias (dextran experimental) se encuentran en la vacuola lisosomal porque ella es incapaz de desembarazarse de estos residuos no digeribles; su acumulación se impone, y tal como sucede con las lipofuschinas, constituyen en el tiempo los factores de envejecimiento.

Si una enzima lisosomal falta, las substancias en cuya degradación la en-

zima interviene, se acumulan, es el caso de las tesarismosis o enfermedades por atesoramiento, en cuyo mecanismo puede estar el hecho congénital, hereditario y así tenemos el grupo de las enfermedades lisosomiales congénitas, que van siendo mejor conocidas con el estudio sirviéndose del microscopio electrónico.

Citemos así a la glicogenosis tipo 11 y como muy posible el gargolismo debido a la acumulación de sulfato de heparitina y sulfato —B— condroitina en el hígado y otros tejidos.

La enfermedad de Gaucher, obedece a una acumulación de cerebrósidos, en el interior de vacuolas de naturaleza lisosomal, y finalmente la leucodistrofia metacromática por ausencia de sulfatasa lisosomal en muchos tejidos.

En el Dubin, la acumulación o atesoramiento de pigmentos se conceptúa como una perturbación disenzimática del lisosoma y debida a deficiencia de catalasas, aunque sin precisar la verdadera naturaleza de la enzima o enzimas responsables. (1)

Que las enzimas pueden ser modificadas o suprimidas por una mutación, es una regla que se aplica a las enzimas lisosomiales y su verdad está probada por las enfermedades hereditarias de naturaleza metabólica.

En el síndrome de Dubin, consideremos su aspecto familiar como una de sus características clínicas; en él hay una perturbación enzimática con defecto congénito en el metabolismo de la bilirrubina y por ello se lo ha involucrado en ese gran cuadro de las coleemias familiares, aún no bien conocido. (2)

En realidad existe el disturbio congénito y familiar, pero con características muy propias, pues, si por una parte hay una base mendeliana en su haber, por otra la influencia del ambiente es decisiva, esto es la influencia del stress, según hemos visto.

Al respecto, en su obra: "Errores innatos del metabolismo", David Yi Yung Hsia (4) dice: "Son muchísimos los factores externos capaces de mediar entre las actividades bioquímicas fundamentales de un gen y los resultantes caracteres finales en el hombre. Pueden ser claramente traumáticos o sutilmente psíquicos; están relacionados con la situación geográfica, el clima, el estado social y económico o el medio rural o urbano; ser infecciosos o comprender la respuesta inmunológica a las invasiones microbianas; y otras veces son alimentos o, es posible, relacionados con el estado psíquico de la madre".

Tenemos además, que el icterus, no está en relación con depósitos de bilis en forma de trombos biliares, o de depósito de la bilirrubina en el hepatocito, y debe creerse que la bilis conjugada, regurgita a la salida misma de los ductus iniciales, por una razón no esclarecida y que posiblemente es la misma que origina el pigmento anormal en depósito en el lisosoma, y la misma que impide la eliminación de la bromosulfontaleína del hepatocito y el que la substancia de contraste llegue a la vesícula y la pigmente.

Si bien el daño es transitorio, cuando pasa él, algo en calidad de remanso puede quedar; esta reminiscencia puede traducirse en una persona joven

(como en nuestro primer caso) por una coleditiasis que habla de una perturbación en el mecanismo estabilizador de la bilis.

Comentando así el cuadro, importa conocer finalmente: ¿Cuál es el pronóstico de este síndrome y cuál su posible tratamiento?

Nosotros no estamos de acuerdo con los términos del Profesor y Académico español Díaz Rubio (5) que opina: "su pronóstico es magnífico y el tratamiento innecesario", pues si bien el pronóstico del momento es bueno por permitir una actividad totalmente normal, el mediato no lo es; pues hay posibilidad de coleditiasis (como en nuestro caso) y quizá hasta de cirrosis. Si bien el estudio de nuestras placas, indica una ligera producción de fibras de colágeno en los espacios porta, el mismo Díaz Rubio en el estudio de su caso descubierto en Madrid, habla de aumento de grosor y cantidad de fibras reticulares y fibrosis del espacio porta, que es el primer estadio, el inicial quizá, de la cirrosis.

Como tratamiento, en nuestros dos casos hemos empleado: el Cholipin de la Boehringer, medicación colepoiética y colerética de síntesis, que no dió resultado alagador en este caso, como prevenimos, tanto por su acción farmacológica, como por la fisiopatología del síndrome.

En segundo lugar hemos usado, prednisolona en un caso y Kenacort en otro, sin resultados inmediatos satisfactorios.

En tercer término el Aralen o fosfato de Cloroquina nos dió un magnífico resultado y sobre el cual, especial-

mente en el caso A. O. fue tan notable, que me permitió insistir en esta comunicación.

¿Por qué usé el Aralen? Me era muy conocido el resultado del fosfato de Cloroquina como antiinflamatorio en muchos casos de mi práctica diaria; en 1963 por el Dr. Armando Pareja Coronel (6) supe del buen resultado de su empleo en el tratamiento de las hepatitis virales. El Dr. Pareja en una comunicación, dice: "Nuestra hipótesis al establecer el tratamiento con cloroquina se basó en el efecto antiparasitario y antiinflamatorio conocido de esta droga y además por su acción electiva en el hígado".

En el año 1965 aparecen estudios, que indican que el Aralen es útil en la terapia sintomática de la mononucleosis infecciosa, e inspirados en los estudios de Haydu en 1953 sobre los posibles mecanismos de acción del fármaco en la artritis reumatoide por inhibición de la adenosin-trifosfatasa, Hurvitz (7) asevera que la cloroquina actúa en la mononucleosis, estabilizando la membrana de los lisosomas, esto es impidiendo la salida de algunas enzimas lisosómicas.

Basados en estos estudios hemos ensayado en el tratamiento del síndrome de Dubin-Johnson por nuestra cuenta, el fosfato de cloroquina y como ya manifesté el resultado fue notable a juzgar por el decrecimiento del icterus. Nuestra práctica en el tratamiento de la hepatitis víricas con Aralen nos ha dado confianza en su manejo y en su resultado. En opinión del Dr. Saberín citado por Hurvitz (7), el Aralen actúa igual que la prednisolona porque tanto

la una como la otra actúan estabilizando la membrana lisosómica.

Finalmente el hecho citado por Haberland en 1959 (8) "que la cloroquina inhibe in vitro el crecimiento de los fibroblastos, y frena in vivo en la rata, el desarrollo del granuloma por cuerpo extraño" nos hacen concebir esperanzas que sea un anticirrótico en potencia, que necesita mayor atención y estudio en este campo.

RESUMEN

Se describen dos casos del síndrome de Dubin-Johnson, el uno en una paciente de 20 años y el otro en un paciente de 35 años.

En los dos casos el síndrome se caracterizó por dolor cólico a nivel del hipocondrio derecho, náusea, vómito, astenia y anorexia. El examen histopatológico del hígado reveló hiperplasia linfática, fibrosis y presencia de gruesa pigmentación en el hepatocito, no siendo ésta ni lipóide ni biliar ni hemoglobínica. Los dos pacientes respondieron favorablemente al tratamiento con cloroquina (Aralen).

Se discute sobre la patogenia del síndrome de Dubin-Johnson, así como sobre la naturaleza del pigmento que abunda en el hepatocito.

SUMMARY

Two cases of Dubin-Johnson's syndrome have been described here, one corresponding to a 20 years old woman and the other to a 35 years old man.

In both cases the characteristics of the syndrome were: colic pain localizes in the right hypocondrial region, nausea, vomiting, asthenia and anorexia. Hystopathological examination of the liver showed lymphatic hyperplasia, fibrosis, and a dense pigment in the liver cells which did not correspond to the biliary or lipoidic or hemoglobinic type of pigment. The response to chloroquin (Aralen) treatment was favorable in both cases.

Pathogenesis of the Dubin-Johnson syndrome, and also the nature of the abundant pigment found in the hepatic cells, are discussed.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Casanova Seco Antonio.—ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA DE LAS ICTERICIAS. 1963. Pág. 87. Ed. Montecorvo.
- 2) G. Patrassi y Col. REVUE INTERNATIONALE d'HEPATOLOGIE. Tomo XV 1965 pág. 483.
- 3) HERS. H. G. REVUE INTERNATIONALE d'HEPATOLOGIE. Tomo XV. 1965 pág. 475.
- 4) Yi Yung Hsia David—ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO 1961.
- 5) Díaz Rubio y Col. ANALES DE LA ACADEMIA MEDICO QUIRURGICA ESPAÑOLA. Tomo XLVII, N° I pág. 188.
- 6) Pareja Coronel Armando. AMERICAN JOURNAL GASTROENTEROLOGY. Vol. 39—1963 pág. 239.
- 7) Hurvitz y otros. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE. Octubre 1965. Vol. N° 273 N° 16 pág. 879 y 880.
- 8) Heilmeyer y Kahler. LA INFLAMACION SU REGULACION Y TRATAMIENTO. 1964 pág. 198. Toray.