

El síndrome de Dubin-Johnson: importante causa de ictericia colestática en la infancia

Síndrome Dubin-Johnson: importante causa de ictericia colestática na infância

Dubin-Johnson syndrome: an important cause of obstructive jaundice in children

Maria Cleonice Aguiar Justino
Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém,
Pará, Brasil

Cláudio Sérgio Carvalho de Amorim
Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém,
Pará, Brasil

Eliana Canen Pinto Soares
Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, Belém, Pará, Brasil

RESUMEN

El síndrome Dubin-Johnson se caracteriza clínicamente por episodios de ictericia colestática recurrente, de carácter benigno y familiar, siendo definido por la presencia de pigmento melánico en los hepatocitos. Los autores relatan un caso de síndrome Dubin-Johnson en una niña portadora de ictericia y hepatoesplenomegalia, diagnóstico que fue confirmado por la presencia del pigmento castaño oscuro en la microscopia hepática realizada a partir de biopsia, y alertan para la necesidad de sospecha de ese síndrome en casos de ictericia colestática fluctuante en la infancia.

Palabras clave: Cholestasis; Ictericia; Ictericia Idiopática Crónica.

INTRODUCCIÓN

En 1954, se publicaron las primeras descripciones de ictericia benigna y familiar durante la cual ocurre hiperbilirrubinemia plasmática con afección en la rama derecha, caracterizada por el depósito en las células hepáticas de pigmento melánico característico¹. El síndrome Dubin-Johnson es una patología rara, genéticamente determinada, de herencia autosómica recesiva, favorecida, por lo tanto, por la consanguinidad. La ictericia evoluciona en brotes, frecuentemente precipitados por cansancio, fuertes emociones, ejercicios físicos o infecciones intercurrentes, acompañada de hepatomegalia discreta y colúria^{2,3,4}.

En este síndrome, la ictericia se inicia en la infancia, alrededor de los 2 años de edad, pudiendo surgir, excepcionalmente, en el período neonatal⁴. El cuadro puede instalarse de forma aguda y acompañado de fiebre, similar a una hepatitis viral^{5,3}. No hay señales hematológicas atribuidos a hemólisis; la hiperbilirrubinemia ocurre de forma intermitente, con predominio de la rama derecha, y las diferentes pruebas de función hepática presentan valores normales^{5,3}. En la pubertad, el cuadro clínico se presenta con ictericia en 100% de los casos, dolor abdominal,

especialmente en el hipocondrio derecho, hepatomegalia, debilidad, anorexia, coluria e hipocolia fecal¹. Algunos pacientes presentan alteraciones en la excreción urinaria de las coproporfirinas, como disminución de la coproporfirina III y aumento relativo del isómero I, y esas mismas alteraciones pueden ser encontradas en grado discreto en familiares⁶.

El síndrome ocurre debido a la expresión defectuosa del gen MRP2, un transportador de membrana canalicular dependiente de ATP^{7,8,9}. El diagnóstico se establece a partir de la realización de colecistografía oral, prueba de bromosulfaleína y biopsia hepática, asociados al cuadro clínico^{5,3,4}.

La biopsia hepática es el examen estándar oro para el diagnóstico del síndrome, evidenciando la presencia de pigmento oscuro granular en los lisosomas de los hepatocitos centrolobulares^{10,11}.

En la literatura, la mayoría de los casos descritos involucra a adultos jóvenes^{1,5,4,11}, y, en los relatos involucrando a niños, normalmente hay historia anterior de ictericia colestática de remisión espontánea en el período neonatal sin diagnóstico establecido^{2,12,3,13,9,14}.

RELATO DE CASO

ANAMNESIA

A.M.A., sexo femenino, 2 años y 8 meses de edad, color pardo, natural y procedente del Municipio de Augusto Corrêa, nordeste del Estado de Pará. La paciente fue admitida en enfermería pediátrica, enferma desde hace

Correspondencia / Correspondência / Correspondence:

Serviço de Pediatria, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará
Praça Camilo Salgado, 01. Bairro: Umarizal
CEP: 66050-060 Belém-Pará-Brasil
E-mail: mariajustino@iec.pa.gov.br

ocho meses, con cuadro clínico de distensión abdominal y episodios de fiebre intermitente, asociados a palidez cutáneo-mucosa e ictericia fluctuante. La niña es hija de padres consanguíneos y en la historia clínica consta haber presentado tres episodios de malaria en los últimos ocho meses, tratados en el Municipio de su procedencia. No hay relato previo de ictericia.

EXAMEN FÍSICO

Presencia de ictericia, palidez cutáneo-mucosa y desnutrición. Abdomen distendido, normo tenso, doloroso a la palpación superficial y profunda en el cuadrante superior derecho, con hígado palpable a 7 cm del borde costal derecho y bazo palpable a 11 cm del borde costal izquierdo.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Bilirrubina total de 3,2 mg/dL, con bilirrubina derecha de 2,5 mg/dL. Electroforesis de hemoglobina y de proteínas dentro de la normalidad. Serología no reactiva para hepatitis virales, toxoplasmosis, sífilis, rubéola, herpes, citomegalovirus, VHL y calazar. Prueba de plasmodium negativa. Mielograma sin alteraciones.

La ultrasonografía abdominal reveló hepatoesplenomegalia con ecotextura homogénea, sin otras alteraciones. La biopsia hepática reveló, en la microscopía óptica, arquitectura del órgano preservada y hepatocitos con depósitos citoplasmáticos de pigmento granular fino, de color castaño oscuro, distribuidos por todo el lóbulo, siendo Perls negativo y PAS positivo, compatible con síndrome de Dubin-Johnson (Figura 1). No se realizaron exámenes de colecistografía oral, prueba de bromosulfaleina ni investigación de la mutación por biología molecular, por dificultades técnicas.

EVOLUCIÓN

La paciente evolucionó con resolución espontánea de la ictericia, ocurriendo regresión lenta de la hepatoesplenomegalia. Después de 25 días de internación, tuvo alta hospitalaria, siendo referenciada para acompañamiento en ambulatorio.

DISCUSIÓN

El síndrome Dubin-Johnson es una enfermedad rara, de transmisión genética, cuya base molecular es un defecto en el gen que codifica la proteína transportadora de aniones orgánicos MRP2⁸. A pesar de la naturaleza genética, existen casos descritos en la literatura sin historia familiar de la enfermedad⁶. En el presente relato, la paciente, hija de padres consanguíneos, no refería ninguna historia familiar de síntomas compatibles con el síndrome.

El inicio de los síntomas, a los 2 años y 8 meses de edad, fue compatible con la franja etaria descrita por la literatura en relación al surgimiento de la ictericia. Es probable que las infecciones por *Plasmodium*, ocasionando malaria, hayan contribuido para la manifestación del síndrome Dubin-Johnson por la propia hemólisis significativa que esa infección presenta.

La hepatomegalia discreta es uno de los síntomas presentes en el síndrome, no habiendo relatos de esplenomegalia asociada. La acentuada hepatoesplenomegalia encontrada en la paciente puede atribuirse a los sucesivos episodios de malaria ocurridos en los meses que antecedieron a su hospitalización, una vez que tal comprometimiento hace parte del cuadro de esa enfermedad en la infancia¹⁵.

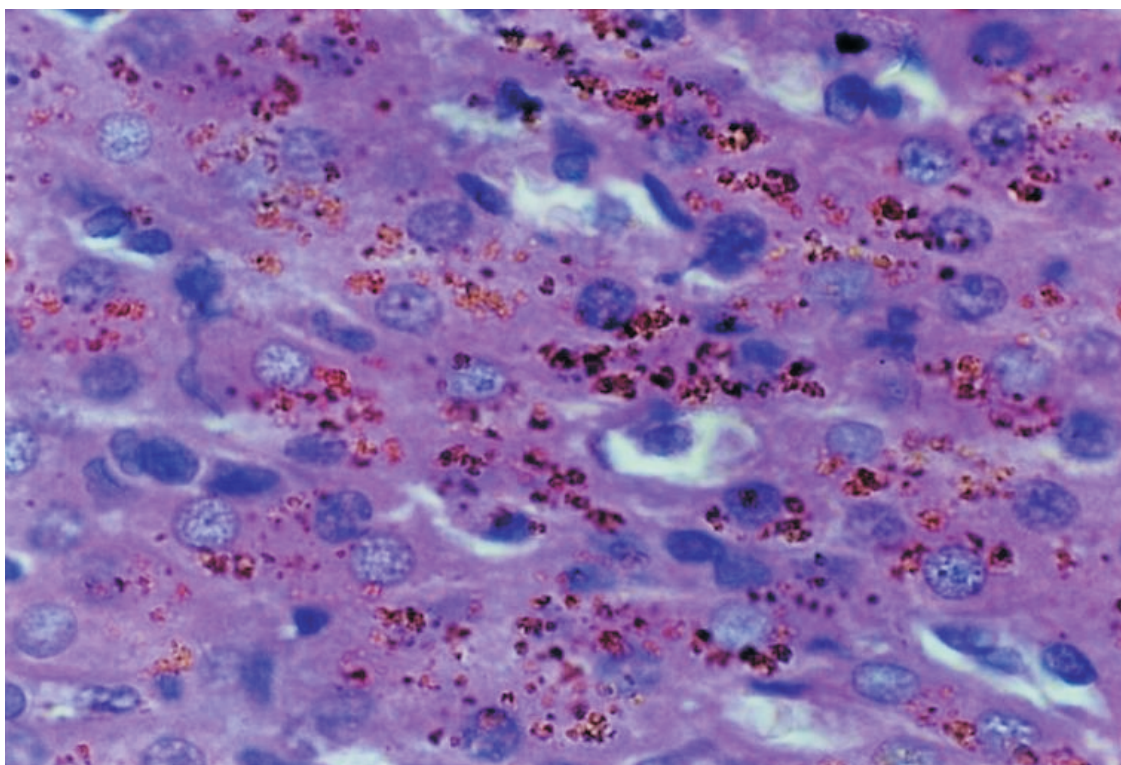


Figura 1 – Presencia de pigmento castaño oscuro en el citoplasma de las células hepáticas (hematoxilina eosina x400)

CONSIDERACIONES FINALES

Aunque el síndrome Dubin-Johnson sea una patología rara, es de extrema relevancia incluirla en la investigación diagnóstica de casos de ictericia fluctuante en la infancia. El pronóstico es favorable y su evolución benigna, no requiriendo ningún tratamiento. Por lo tanto, establecer

correctamente el diagnóstico se torna importante para prevenir procedimientos futuros innecesarios. A las portadoras del síndrome, por ocasión de la edad adulta, apenas se orienta a no hacer uso de contraceptivos orales, los que pueden competir con la secreción hepatocitaria de aniones orgánicos.



Síndrome Dubin-Johnson: importante causa de ictericia colestática na infância

RESUMO

A síndrome Dubin-Johnson é caracterizada clinicamente por episódios de ictericia colestática recorrente, de caráter benigno e familiar, sendo definida pela presença de pigmento melânico nos hepatócitos. Os autores relatam um caso de síndrome Dubin-Johnson em uma criança portadora de ictericia e hepatoesplenomegalia, cujo diagnóstico foi confirmado pela presença do pigmento castanho escuro à microscopia hepática realizada a partir de biópsia, e alertam para a necessidade de suspeição dessa síndrome em casos de ictericia colestática flutuante na infância.

Palavras-chave: Colestase; Ictericia; Ictericia Idiopática Crônica.

Dubin-Johnson syndrome: an important cause of obstructive jaundice in children

ABSTRACT

The Dubin-Johnson syndrome is clinically characterized by recurrent episodes of benign and familiar obstructive jaundice. It is identified by the presence of melanin pigment in the hepatocytes. The authors report a case of Dubin-Johnson syndrome in a child with jaundice and hepatosplenomegaly, whose diagnosis was confirmed by the presence of dark brown pigment on microscopy of liver biopsy. They suggest the suspicion of this syndrome in cases of fluctuating obstructive jaundice in children.

Keywords: Cholestasis; Jaundice; Jaundice, Chronic Idiopathic.



REFERENCIAS

- 1 Dubin IN, Johnson FB. Chronic idiopathic jaundice with unidentifiable pigment in liver cells: a new clinicopathologic entity with a report of 12 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1954 Sep;33(3):155-97.
- 2 Haimi-Cohen Y, Amir J, Merlob P. Neonatal and infantile Dubin-Johnson syndrome. *Pediatr Radiol*. 1998 Nov;28(11):900.
- 3 Kondo T, Yagy R, Kuchiba K. Dubin-Johnson syndrome in neonate. *N Engl J Med*. 1975;292:1028-9.
- 4 Rastogi A, Krishnani N, Pandey R. Dubin-Johnson syndrome, a clinicopathologic study of twenty cases. *Indian J Pathol Microbiol*. 2006;49(4):500-4.
- 5 Dubin IN. Chronic idiopathic jaundice with: a review of fifty cases. *Am J Med*. 1958 Feb;24(2):268-92.
- 6 Lanosa RA, Mazzini O, Pietriangelo C, Celia EJ, Monserrat JM. Contribucion al diagnostico del síndrome de Dubin-Johnson. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 1980;10:1-12.
- 7 Cebecauerova D, Jirasek T, Budisova L, Mandys V, Volf U, Novotna Z, et al. Dual hereditary jaundice: simultaneous occurrence of mutations causing Gilbert's and Dubin-Johnson syndrome. *Gastroenterology*. 2005 Jul;129(1):135-320.
- 8 Paulusma CC, Kool M, Bosma PJ, Scheffer GL, Borg F, Sheper RJ, et al. A mutation in the human canalicular multispecific organic anion transporter gene causes the Dubin-Johnson syndrome. *Hepatology*. 1997;25(6):1539-42.
- 9 Stapelbroek JM, Van Erpecum KJ, Klomp LWJ, Houwen RHJ. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies. *Journal of Hepatology*. 2010 Feb;52(2):258-71.
- 10 Baba N, Ruppert RD. The Dubin-Johnson syndrome: electron microscopic observation of hepatic pigment—a case study. *Am J Clin Pathol*. 1972 Mar;57(3):306-10.
- 11 Sobaniec-Lotwska ME, Lebensztejn DM. Ultrastructure of Kupffer cells and hepatocytes in the Dubin-Johnson syndrome: a case report. *World J Gastroenterol*. 2006 Feb;12(6):987-9.

- 12 Kimura A, Ushijima K, Kage M, Mahara R, Tohma M, Inokuchi T, et al. Neonatal Dubin-Johnson syndrome with severe cholestasis: effective phenobarbital therapy. *Acta Paediatr Scand.* 1991 Mar;80(3):381-5.
- 13 Shieh CC, Chang MH, Chen CL. Dubin-Johnson syndrome presenting with neonatal cholestasis. *Arch Dis Child.* 1990;65:898-9.
- 14 Tsai WH, Teng RJ, Chu JS, Chang MH, Ho MM. Neonatal Dubin-Johnson syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;18(2):253-4.
- 15 Amaral CN, Albuquerque YD, Pinto AYN, Souza JM. A importância do perfil clínico-laboratorial no diagnóstico diferencial entre malária e hepatite aguda viral. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79(5):429-34.

Recibido em / Recebido em / Received : 29/7/2010
Aceito em / Aceito em / Accepted: 28/9/2010