

# Síndrome de Dubin-Johnson y embarazo. Primer caso clínico en Venezuela

*Drs. Domenico Guariglia, Susy Naranjo de Guariglia, Carmen Gómez Montes, Daniel Scharifker*

*Centro Obstétrico. Caracas.*

**RESUMEN:** *Se describe el primer caso nacional de una embarazada con síndrome de Dubin-Johnson. El síndrome se caracteriza por una hiperbilirrubinemia crónica a predominio de la directa de origen familiar, no hemolítica, debido a un trastorno del transporte de la bilirrubina del hepatocito hasta el canalículo biliar y depósito en el hepatocito de un pigmento oscuro, similar a la melamina. La ictericia, usualmente ausente en el primer trimestre, aumenta en el segundo y sobre todo en el tercer trimestre del embarazo. En nuestro caso, la paciente es II gesta, II para, en ambos embarazos se observó el patrón clínico y bioquímico, con exacerbación durante el tercer trimestre y valores más acentuados en el segundo embarazo. Las dos gestaciones cursaron normalmente y en ambos se obtuvieron recién nacidos normales sin posteriores complicaciones.*

**Palabras claves:** *Síndrome de Dubin-Johnson. Embarazo.*

**SUMMARY:** *The first Venezuelan case of a pregnant patient with Dubin-Johnson syndrome is reported. The characteristic of this syndrome is the hyperbilirrubinemia, predominantly conjugated, chronic, familiar, non hemolytic due to transport deficiency of bilirrubine from hepatocyte to biliar canalliculus and the deposit of melanine-like pigment in otherwise normal liver cells. The jaundice, usually absent in the first trimester, increases in the second and specially the third trimester. In this case, the patient attended by the author in 2 pregnancies, showed the same clinic and biochemistry patterns. The two pregnancies and newborns had normal development.*

**Key words:** *Dubin-Johnson Syndrome. Pregnancy.*

## INTRODUCCIÓN

Dubin y Johnson describieron en 1954 (1,2) un síndrome de ictericia crónica idiopática que se caracteriza por el depósito de un pigmento en forma de grano oscuro en el ámbito de los hepatocitos. Los portadores de este síndrome son asintomáticos y se descubren sólo cuando la ictericia se hace clínicamente evidente. La hiperbilirrubinemia es desencadenada, entre otras causas, por el embarazo y el uso de anticonceptivos orales y se debe a un trastorno del transporte de la bilirrubina del hepatocito al canalículo biliar.

Es una forma benigna de ictericia, que se observa sobre todo en el tercer trimestre del embarazo, a expensas de la bilirrubina directa, y que desaparece después del parto. Nos motiva esta presentación lo raro de la patología, siendo éste el primer caso en la literatura nacional, observado en una embarazada

controlada y atendida personalmente en 2 embarazos y creemos que sería interesante analizar la influencia del Síndrome Dubin Johnson (SDJ) sobre el embarazo y viceversa.

### Caso clínico

Paciente de 26 años de edad, natural y procedente de Caracas. II gesta II para. Primer parto normal el 26-8-93 y el segundo parto normal el 23-7-97. Es Rh negativo no sensibilizada.

Antecedentes familiares: abuelos cardiopatas.

Antecedentes personales: hepatitis A a los 10 años. Amigdalectomía. Biopsia hepática a los 20 años por cuadro ictérico moderado con diagnóstico de síndrome de Dubin-Johnson.

### Primer embarazo

Fecha de última menstruación (FUM): 23-11-92.

Control prenatal desde el 28-1-93 de evolución normal. Normotensa. Aumento de peso normal.

*Recibido: 21-02-00*

*Aceptado para publicación: 08-05-00*

Crecimiento uterino acorde con amenorrea. Controles ecográficos normales.

Laboratorio de rutina normal. Aglutininas antiRh y Coombs indirecto negativos en 2 oportunidades. Las determinaciones de química sanguínea de funcionalismo hepático se observan en el Cuadro 1, donde se aprecia una hiperbilirrubinemia moderada, a expensas de la directa, que se acentúa al final del tercer trimestre y antes del parto. Las transaminasas y fosfatasas alcalinas están normales.

Cuadro 1  
Pruebas hepáticas (primer embarazo)

Prueba	Edad de gestación (semanas)					
	12	21	25	30	38	39
Bilirrubina T (mg%)	1,43	2,43	2,46	2,29	3,40	3,50
D	1,19	2,0	2,0	1,67	2,40	2,57
I	0,24	0,43	0,46	0,62	1,0	0,93
SGOT (mU/ml)	28			19	28	28
SGPT (mU/ml)	15			16	23	19
Fosfatasas alcalinas (mU/ml)				41		87

T= Total. D= Directa o conjugada. I= Indirecta o no conjugada. SGOT= Transaminasa oxaloacética. SGPT= Transaminasa pirúvica.

El parto ocurre espontáneamente el 26 de agosto de 1993, obteniéndose un recién nacido femenino de 3 140 g de peso y 52 cm de talla, en buenas condiciones con un Apgar de 8/10 al minuto. Grupo B Rh negativo y Coombs negativo, por lo cual no recibió la madre vacunación antiRh.

Laboratorio del recién nacido: Hb: 14,7 Hto: 45% Bilirrubina (mg%) Total= 3,60, Directa=1,60, Indirecta= 2,0.

### Segundo embarazo

Edad 29 años. FUM: 2 de noviembre 1996.

Controlada desde el 9-1-97. Evolución normal. Normotensa. Aumento de peso total normal. Crecimiento uterino acorde a la edad de gestación. Estudios ecográficos normales.

Laboratorio: rutina de laboratorio normal. Las aglutininas anti Rh y Coombs indirecto practicado en 3 oportunidades resultaron negativos.

Las pruebas hepáticas, antes y después del parto, pueden observarse en el Cuadro 2, donde al igual que durante el primer embarazo se observa una hiperbilirrubinemia discreta, a expensas de la directa, en el primer trimestre pero luego un aumento más importante y más precoz de la misma en el segundo y sobre todo en el tercer trimestre. Se atiende un parto normal el 23-7-97, se obtiene un recién nacido masculino con un peso de 3 050 g y una talla de 50 cm, con un Apgar al nacer de 8/10 al minuto.

Cuadro 2  
Pruebas hepáticas (segundo embarazo)

Prueba	Edad de gestación (semanas)								Puerperio (días)		
	10	23	32	34	35	36	37	<b>P</b>	1 d.	2 d.	56d.
Bilirrubina (mg%) T	1,5	1,6	2,8	2,37	2,27	3,4	4,5	<b>A</b>	5,2	3,0	1,7
D	0,9	1,1	1,8	1,87	1,46	2,4	2,6		4,4	2,1	0,82
I	0,6	0,5	1,0	0,50	0,81	1,0	1,9	<b>R</b>	0,8	0,9	0,88
SGOT (mU/ml)			39			16	21		36	30	97
SGPT (mU/ml)			35			17	15	<b>T</b>	40	30	111
Fosfatasas alcalinas (mU/ml)				165	154	196	234	<b>O</b>			104

T= Total. D= Directa o conjugada. I= Indirecta o no conjugada. SGOT= Transaminasa oxaloacética. SGPT= Transaminasa pirúvica.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Dubin-Johnson es un tipo de ictericia crónica, benigna e intermitente, no acompañada de prurito, con hiperbilirrubinemia a expensas de la conjugada, aunque puede haber cierto grado de no conjugada. Es un trastorno congénito de los mecanismos de transporte de la bilirrubina del hepatocito al canalículo biliar (3,4).

La incidencia de esta patología se desconoce, pero se sabe que del 20% al 30% de los pacientes presentan uno o varios familiares con ictericia intermitente (5). Se hereda en forma autosómica recesiva y es más frecuente en Oriente Medio, entre los judíos de origen iraní, característica ausente en nuestra paciente ya que es descendiente de padres portugueses y niega antecedentes familiares de ictericia.

Desde el punto de vista bioquímico, tanto las fosfatasa alcalinas como los niveles de ácidos biliares son normales. Esto es debido a que se cree que existen al menos dos mecanismos independientes en el hepatocito para la secreción biliar de aniones orgánicos: uno para las sales biliares y otro para los aniones orgánicos, incluida la bilirrubina, estando alterado este último mecanismo en el síndrome de Dubin-Johnson (3,4). Estudios recientes (6-9) han demostrado que una mutación de un gen, localizado en el cromosoma 10q24, provocaría la ausencia de una proteína multiespecífica canalicular transportadora de aniones orgánicos, siglas en inglés cMOAT, lo cual provocaría la aparición de la hiperbilirrubinemia que se observa en el síndrome.

La forma de presentación de este síndrome es a través de ictericia que aparece durante un embarazo o tras la toma de anticonceptivos orales, ya que en ambas situaciones está disminuida la función hepática excretora. Sin embargo, también se ha observado después de enfermedades intercurrentes, traumas, ingesta de alcohol, sepsis e intervenciones quirúrgicas (5,10). En algunos casos se ha descrito hepatomegalia y dolor abdominal. La paciente puede presentar una discreta hiperbilirrubinemia, siempre a expensas de la directa, como en nuestro caso, que presentó en el primer embarazo discretos niveles en el primero y segundo trimestres, con ligero aumento en el tercero, mientras que en el segundo embarazo se observaron niveles bajos en el primer trimestre, pero una elevación más precoz de bilirrubina en el segundo, con ictericia y cifras elevadas en el tercer trimestre.

En el primer recién nacido se observó la presencia de un nivel de bilirrubinemia superior a la normal, sin repercusión clínica ya que la misma disminuyó en los días sucesivos y el recién nacido fue dado de alta sin complicaciones. En el segundo neonato los niveles de bilirrubina se mantuvieron dentro de los límites normales. En la madre puede también haber dolor en hipocondrio derecho, a veces intenso, que hace difícil el diagnóstico diferencial con la colestasis extrahepática. En el estudio de estos pacientes, se observan los siguientes parámetros bioquímicos (3,4,11):

- prueba de bromosulfaleína (BSF): el colorante administrado de forma endovenosa se elimina rápidamente en el hígado y se excreta en la bilis. En el síndrome DJ se pueden recoger muestras a los 45 minutos así como a las dos horas. Si a las 2 horas el nivel es más alto que a los 45 minutos, se establece el diagnóstico, pues indica liberación de BSF conjugada de nuevo al torrente sanguíneo, después de una captación inicial normal. Hoy en día no se utiliza pues es una prueba costosa y con efectos colaterales.
- excreción de coproporfirinas urinarias normales, pero existen unas coproporfirinas urinarias tipo I que pueden estar aumentadas, sobre todo en portador homocigoto (12).
- colecistografía y colangiografía endovenosas negativas debido a la falta de concentración de los medios de contraste empleados, aunque la prueba de HIDA Tc 99 (escintilografía biliar utilizando Tecnecio 99) muestra un hígado y una vesícula normal.

El diagnóstico definitivo de la entidad está dado por la biopsia hepática. Desde el punto de vista macroscópico, el hígado es de color negro verdoso (ictericia con hígado negro). Esto se debe a que los hepatocitos muestran un pigmento marrón que no es hierro. Este pigmento resulta positivo a la tinción de lipofucsina (hematoxilinaeosina), como fue reportado en la biopsia hepática de la paciente practicada en 1991 (Figura 1 y 2), no embarazada, y quien consultó por cuadro icterico moderado asintomático. Se piensa que este pigmento pudiera ser melanina, ya que es semejante al que se ha identificado en un síndrome parecido al Dubin-Johnson, que existe en ovejas mutantes. Sin embargo, recientemente se cuestiona esta hipótesis, por análisis del pigmento (13). La microscopia electrónica muestra el pigmento localizado en unos

corpúsculos relacionados con los lisosomas. No existe correlación entre la cantidad de pigmento hepático y los niveles séricos de bilirrubina.

El pronóstico del síndrome es excelente tanto para la madre como para el neonato. No se evidenció complicaciones en el recién nacido y los parámetros clínicos y bioquímicos de la paciente regresaron a la normalidad en el puerperio. Actualmente, por la contraindicación a los anticonceptivos orales y parenterales es usuaria de dispositivo intrauterino no medicado.

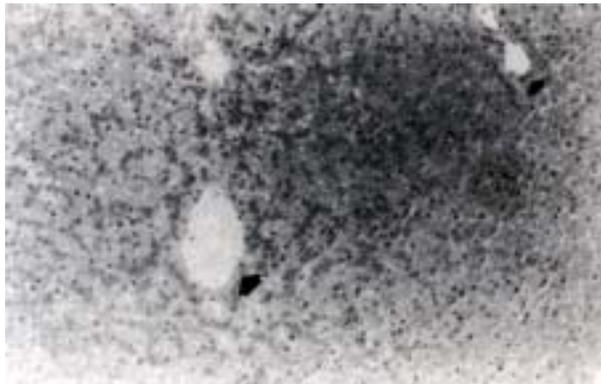


Figura 1. Biopsia hepática. La microfotografía muestra trabéculas y lobulillos hepáticos de conformación normal, con vena central (flecha grande) y área portal (flecha pequeña). Se nota el depósito de pigmento en el citoplasma de los hepatocitos. No hay reacción inflamatoria, cambios degenerativos ni necrosis. (HE 150x).

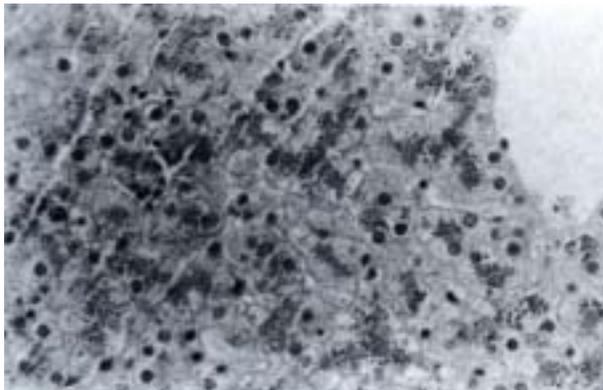


Figura 2. Biopsia hepática. Detalle de los depósitos de pigmento en el citoplasma de los hepatocitos de la zona centrolobulillar (HE 400x).

## REFERENCIAS

1. Dubin IN, Johnson FB. Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells. A new clinicopathologic entity with a report of 12 cases. *Medicine* 1954;33:155-197.
2. Dubin IN. Chronic idiopathic jaundice. *Am J Med* 1958;24:268-292.
3. Heammerli UP. Ictericia durante el embarazo. Parte I. En: Schiff L, editor. *Enfermedades del hígado*. 4ª edición. Barcelona, España: Edit Salvat; 1980.p.1513-1532.
4. Sherlock S. *Enfermedades del hígado y vías biliares*. 9ª edición. Madrid, España: Edit. Marban libros SL; 1996.p.199-203.
5. Di Zoglio JD, Cardillo E. The Dubin-Johnson syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1973;42:560-563.
6. Paulusma CC, Bosma PJ, Zaman GRJ, Bakker CTM, Otter M, Sheffer GL, et al. Congenital jaundice in rats with a mutation in a multidrug resistance-associated protein gene. *Science* 1996;27:1126-1128.
7. Wada M, Toh S, Taniguchi K, Nakamura T, Uchiumi T, Kohno K, et al. Mutations in the canalicular multispecific organic anion transporter (cMOAT) gene, a novel ABC transporter, in patients with hyperbilirubinemia II/Dubin-Johnson syndrome. *Human Molec Genet* 1998;7:203-207.
8. Kartenbeck J, Leuschner U, Mayer R, Keppler D. Absence of the canalicular isoform of the MRP gene-encode conjugate export pump from the hepatocytes in Dubin-Johnson syndrome. *Hepatology* 1996;23:1061-1066.
9. Mayer R, Kartenbeck J, Buchler M, Jedlitschky G, Leier I, Keppler D. Expression of the MRP gene-encode conjugate export pump in liver and its selective absence from the canalicular membrane in transport-deficient mutant hepatocytes. *J Cell Biol* 1995;131:137-150.
10. Andreoli C, Di Meglio L. Síndrome di Dubin Johnson e gravidanza. *Minerva Ginecol* 1975;27:874-877.
11. Cohen L, Lewis C, Arias IM. Pregnancy, oral contraceptives and chronic familial jaundice with predominantly conjugated hyperbilirubinemia (Dubin-Johnson Syndrome). *Gastroenterology* 1972;62:1182-1190.
12. Wolkoff AW, Cohen LE, Arias IM. Inheritance of the Dubin-Johnson Syndrome. *N Engl J Med* 1973;288:113-117.
13. Swartz HM, Chen K, Roth JA. Further evidence that the pigment in the Dubin-Johnson syndrome is not melanine. *Pigment Cell Res* 1987;1:69-75.