

## Síndrome de Dubin Johnson: presentación de un caso y revisión de la literatura

José Daniel Bosia,<sup>1</sup> María Virginia D'Ascenzo,<sup>1</sup> Silvia Borzi,<sup>1</sup> Susana Cozzi,<sup>2</sup> Jorge Raúl Defelitto,<sup>3</sup> José Oscar Curciarello<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Gastroenterología-Sección de Hepatología, <sup>2</sup> Servicio de Patología, <sup>3</sup> Servicio de Cirugía. Hospital Profesor Rodolfo Rossi, Ciudad de La Plata. Provincia de Buenos Aires, Argentina

Acta Gastroenterol Latinoam 2008;38:194-198

### Resumen

El síndrome de Dubin Johnson es un trastorno hereditario de la excreción intrahepatocitaria de la bilirrubina conjugada. Se caracteriza por hiperbilirrubinemia crónica a predominio de la fracción conjugada, alteración en el metabolismo de las coproporfirinas y el depósito intracelular de un pigmento oscuro, similar a la melanina, que le otorga al hígado un típico color negro. Presentamos un paciente varón de 28 años de edad que consultó por ictericia conjuntival e hiperbilirrubinemia conjugada sin ninguna otra alteración de las pruebas bioquímicas hepáticas. El diagnóstico de este síndrome fue realizado soslayando la clásica prueba de BSF debido a sus efectos colaterales graves utilizando métodos poco riesgosos como son la laparoscopia con biopsia hepática y la colecistografía oral. Enfatizamos el valor actual de estas pruebas para realizar el diagnóstico de este trastorno. No fue posible cuantificar los isómeros de las coproporfirinas urinarias ni una colescintigrafía (Tc 99-HIDA). En conclusión, postulamos que el diagnóstico de síndrome de Dubin Johnson es posible realizarlo con métodos con baja tasa de complicaciones como son la laparoscopia con biopsia hepática y la colecistografía oral.

**Palabras claves:** síndrome de Dubin Johnson, hiperbilirrubinemia conjugada crónica, desorden hereditario autosómico recesivo, ictericia idiopática crónica, pigmento similar melanina en el hígado.

### The Dubin-Johnson syndrome: case report and review of literature

#### Summary

The Dubin-Johnson syndrome is a hereditary deficiency in the excretion of conjugated bilirubin by hepatocytes characterized by chronic hyperbilirubinemia, alteration in coproporphyrin metabolism, and intracellular deposition of a dark melanin-like pigment giving the liver a typical black cast. We report a 28-year-old male patient who presented conjunctival jaundice and conjugated-hyperbilirubinemia without no other alteration in hepatic biochemistry. The diagnosis of this syndrome was performed by using the low-risk methods of laparoscopy-facilitated hepatic biopsy and oral cholecystography. In contrast, we avoided the classical Bromsulphalein™ test because of potential severe side effects. We stress here the current importance of these tests for confirming the diagnosis. By using this methodology, we were not able to quantify the isomeric profile of the urinary coproporphyrins nor 99mTc-HIDA cholescintigraphy. In conclusion, we confirm the utility of hepatic biopsy with the aid of laparoscopy and oral cholecystography for the diagnosis of the Dubin-Johnson syndrome on the basis of their effectiveness and relative lack of complications.

**Key words:** Dubin-Johnson Syndrome, chronic conjugated hyperbilirubinemia, autosomal-recessive hereditary disorder, chronic idiopathic jaundice, melanine-like pigment in the liver.

**Correspondencia:** José Daniel Bosia  
Calle 158 Nº 610, 1923. Berisso. Provincia de Buenos Aires, Argentina.  
Tel. 54 221 4612553 / Fax: 54 221 4613983  
E-mail: bosia@hsi-networks.com.ar

Dubin y Johnson describieron en 1954 una enfermedad hereditaria autosómica recesiva caracterizada por hiperbilirrubinemia a predominio de la fracción conjugada y una alteración del metabolismo de las

coproporfirinas. Se trata de un trastorno de la excreción intrahepatocitaria de la bilirrubina conjugada provocado por una mutación del gen ABCC2.<sup>1,4</sup> De manera característica el hígado resulta de color negro debido al depósito intracelular de un pigmento similar a la melanina.<sup>5</sup> La naturaleza exacta de este pigmento es desconocida, pero datos actuales demuestran que corresponde a metabolitos aniónicos de tirosina, fenilalanina y triptofano.<sup>6</sup> Su frecuencia ha sido estimada en menos de 1 caso por 100.000 habitantes<sup>1</sup> y se eleva a 1 por 1.300 en Medio Oriente y Asia (judíos iraníes).<sup>2</sup> El 20 al 30% de los pacientes tienen uno o más familiares con ictericia intermitente.<sup>7</sup>

El color negro del hígado, el pigmento hepatocelular y la excreción alterada de coproporfirinas urinarias en un paciente con aumento de la bilirrubina conjugada confirman el diagnóstico del síndrome. También contribuye al mismo la exclusión de la vesícula en la colecistografía oral<sup>8</sup> y en la colescintigrafía (Tc 99-HIDA).<sup>9</sup> La elevación sérica de bromosulfaleína (BSF) a los 90 minutos de iniciada la prueba de depuración indica que hay una regurgitación de la sustancia al no poder excretarse al canalículo biliar; esta respuesta característica ha sido considerada el "patrón oro" para el diagnóstico del síndrome desde su descripción.<sup>5,8</sup> La BSF, entre otros efectos indeseables menores, produce también reacciones de hipersensibilidad grave con insuficiencia respiratoria, cardíaca y *shock*,<sup>10</sup> por lo cual ha sido retirada del mercado en 1979.<sup>11</sup> Si bien en el síndrome de Dubin Johnson (S de DJ) la excreción urinaria de coproporfirinas totales es normal, existe una reducción en la eliminación del isómero III y un incremento que puede llegar hasta el 80% (normal menos de 45%) en la del isómero I,<sup>5,8,12,13</sup> sugiriendo que en el S de DJ existiría un defecto de formación de la coproporfirina III.

La laparoscopia es un método simple, seguro y con baja tasa de complicaciones (0,42%)<sup>14</sup> que puede ser realizado en forma ambulatoria bajo anestesia local o general. Permite visualizar el color, superficie y tamaño del hígado, así como tomar biopsias dirigidas, constituyendo un importante método de diagnóstico en este trastorno.<sup>15</sup> Los gránulos de pigmento negruzco que predominan en la zona centrolobulillar son el único cambio histológico presente en el S de DJ.<sup>16</sup>

En una búsqueda en el *Index Medicus* bajo los términos "Dubin Johnson Syndrome", no se hallaron publicaciones sobre el tema en Argentina durante los últimos 20 años. Se presenta un caso de S de DJ cuyo diagnóstico se realizó sin la clásica prueba de BSF.

### Caso clínico

Varón de 28 años de edad derivado a nuestro servicio por ictericia conjuntival e hiperbilirrubinemia a predominio de la fracción conjugada. En exámenes previos realizados en otros centros se le detectó en forma reiterada y constante valores elevados de bilirrubina conjugada sin ninguna otra alteración de las pruebas bioquímicas hepáticas (PBqH), (Tabla), no obstante, en varias oportunidades le realizan en forma equivocada diagnóstico de "hepatitis".

Los valores de las PBqH y los marcadores virales al momento de la consulta se encuentran en la tabla comparativa. La excreción urinaria de coproporfirinas totales fue de 82 µg/24 hs (VN 20-250 µg/24 hs). No se pudieron cuantificar los isómeros de las coproporfirinas.

**Tabla.** Valores de laboratorio y serología viral.

	1989*	1995*	1998**	2006**
Hto(%) (VN 41-51%)	45	45	44	43
Hb(g%) (VN 14-17 g%)	14	15.5	14.3	14.4
ERS (mm)	4	5	5	4
Leucocitos (x mm <sup>3</sup> ) (5000-10000 x mm <sup>3</sup> )	9300	8300	7100	6700
Glucemia (mg%) (VN 70-110 mg%)	90	91	78	88
Creatinina(mg%) (VN 0,7-1,3 mg%)	1	1.2	0.9	0.7
Colesterol (mg%) (VN < 200 mg%)	180	190	162	175
Bilirrubina(mg%) T (VN 0,3-1 mg%)	2	2	3	2
Directa	1.5	1.5	2	1.4
Indirecta	0.5	0.5	1	0.6
ALAT (UI/l) (VN <32 UI/l)	25	23	24	26
ASAT (UI/l) (VN <32 UI/l)	14	17	15	18
FAL (mU/ml) (VN <239 mU/ml)	150	163	154	175
GGT (mU/ml) (VN <37 mU/ml)	27	25	28	29
Quick % (VN 60-100%)	100	100	100	100
Prot. Tot (g%) / Alb (g%) (VN 6,4-8,3 g%) (VN 3,5-5 g%)	7/4	7.6/4	7.2/4	7.5/3.8
HBsAg			(-)	
Anti-Core IgM			(-)	
IgM Anti-HVA			(-)	
Anti-HCV			(-)	

\* Pruebas bioquímicas traídas por el paciente

\*\* Pruebas bioquímicas y serología viral realizadas en nuestro hospital

Al examen ecográfico el hígado resultó de tamaño y ecorrespuesta normal, la vesícula biliar de paredes finas alitiásica. Vía biliar intra y extrahepática de calibre conservado. Con la colecistografía oral la vesícula no se contrastó.

Con una laparoscopia se observó la superficie del hígado lisa y de color negro (Figura 1). Durante el procedimiento se realizó una punción biopsia hepática, el cilindro obtenido presentó también color negro característico (Figura 2) y en la microscopía se hallaron depósitos intracitoplasmáticos de pigmento negrozco, compatible con S de DJ (Figuras 3 -5). Las tinciones de PERLS, PAS y ácido rubiánico resultaron negativas.

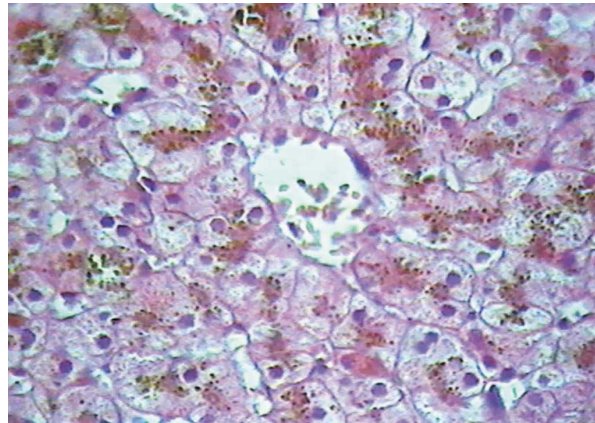
**Figura 1.** Observación laparoscópica del hígado donde se aprecia la coloración melánica del parénquima con superficie regular.



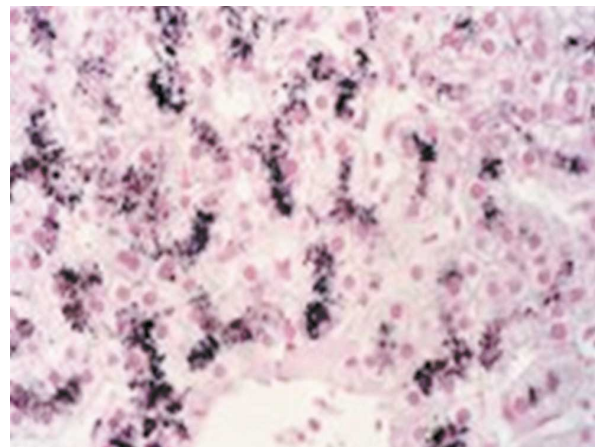
**Figura 2.** Cilindro de tejido hepático de color negro obtenido por punción con aguja mediante guía laparoscópica.



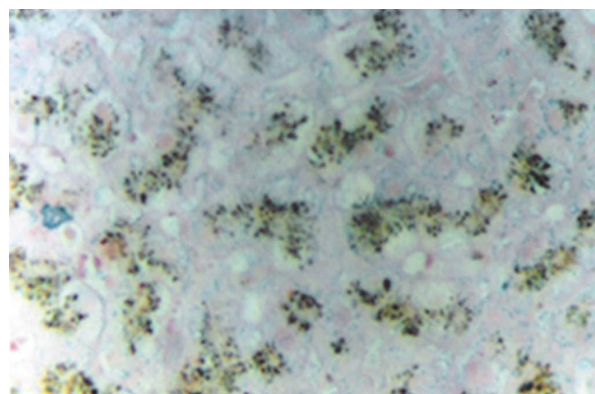
**Figuras 3 y 4.** Presencia pigmento intracitoplasmático de color marrón negrozco. Coloración hematoxilina-Eosina. PAS (ácido peryódico de Schiff) negativo. Aumento 40x.



**Figura 4.** Aumento 10x.



**Figura 5.** Se observa pigmento intracitoplasmático ocre amarillento PERLS negativo. Coloración azul de prusia. Aumento 40x.



## Discusión

El síndrome de Dubin Johnson se manifiesta en personas jóvenes y se caracteriza por ictericia crónica, benigna e intermitente, no acompañada de prurito con hiperbilirrubinemia a expensas de la fracción conjugada en ausencia de otras alteraciones de las PBqH, a pesar de lo cual con frecuencia los pacientes que lo padecen reciben el diagnóstico equivocado de "hepatitis", tal como ocurrió en nuestro enfermo. Si bien la alteración ya está presente al nacer, a menudo la hiperbilirrubinemia no se detecta hasta que el paciente no es examinado por alguna otra razón durante la adolescencia o adultez coincidiendo con la forma de presentación del caso que comunicamos.

La ictericia es el hallazgo más frecuente y estuvo presente en el 100% de los casos publicados por Dubin.<sup>17</sup> Nuestro paciente presentó ictericia como única manifestación, pero cabe destacar que están descritas otras manifestaciones como astenia, anorexia, dolor abdominal, hepatomegalia, emisión de orinas oscuras, hígado sensible, náuseas o vómitos, diarrea e hipocolia que pueden acompañar a la ictericia.<sup>8,17</sup> También puede asociarse a Lupus Eritematoso Sistémico, tal como fuera descrito recientemente en una mujer de 16 años.<sup>18</sup> Los niveles promedio de bilirrubina registrados en nuestro paciente fueron: 2.33 mg% de total y 1.66 mg% de conjugada. Se trata de una ictericia leve con valores de bilirrubina discretamente elevados coincidiendo con los referidos en la bibliografía.<sup>5,8,16</sup> La elevación de la bilirrubina descarta otras causas de hígado color negro, tal como fuera recientemente publicado un "S de DJ like" que cursa con bilirrubinemia normal.<sup>19</sup> Las restantes pruebas bioquímicas resultaron normales. A pesar de que algunos autores hallaron excreción urinaria de coproporfirinas totales discretamente elevadas,<sup>12</sup> nosotros las hallamos en rango normal, coincidiendo con lo referido en la mayoría de las publicaciones.<sup>5,8</sup> Desafortunadamente no se pudieron determinar los isómeros de las coproporfirinas urinarias, lo cual jerarquiza aún más el valor diagnóstico de la laparoscopia en nuestro caso.

No hemos efectuado la prueba de excreción de BSF debido a que la comercialización de esta droga se halla discontinuada desde el año 1979<sup>11</sup> a causa de sus efectos adversos ya comentados.<sup>10</sup>

La exclusión de la vesícula biliar en la colecistografía, tal como resultó en nuestro enfermo, es casi una constante del S de DJ como lo sugiere la casuística de Dubin,<sup>17</sup> donde sólo uno de 37 pacientes

mostró relleno vesicular. No obstante, hay que tener presente que en raras ocasiones en el síndrome puede hallarse relleno radiológico de la vesícula,<sup>16</sup> en especial en aquellos pacientes con depósito moderado de pigmento hepático. No se realizó la colescintigrafía (Tc 99-HIDA), prueba que tiene valor diagnóstico similar en el S de DJ a la colecistografía oral.<sup>9</sup>

En algunos lugares del mundo, más específicamente en la Clínica Mayo, es posible completar el diagnóstico de S de DJ mediante la determinación del gen ABCC2.<sup>20</sup>

En la laparoscopia el hígado presentó el color negro característico (Figura 1). El cilindro de tejido hepático obtenido durante la laparoscopia mediante punción con aguja resultó de color negro contribuyendo al diagnóstico y coincidiendo con los datos publicados<sup>16</sup> (Figura 2). En el examen microscópico se observó estructura lobulillar conservada y presencia de un pigmento granular de coloración negruzca en los preparados coloreados con Hematoxilina-Eosina (Figuras 3 y 4). La coloración de azul de Prusia mostró pigmento color ocre amarillento y la tinción con PERLS negativa sirvió para excluir depósito hepático de hierro (Figura 5). La presencia de esta coloración negra permite excluir otro trastorno de la excreción canalicular como es el síndrome de Rotor.

En conclusión se comunica un caso de ictericia poco frecuente por síndrome de Dubin Johnson cuyo diagnóstico fue realizado soslayando la clásica prueba de BSF debido a que dicha droga no está disponible en el mercado por sus efectos colaterales graves. La laparoscopia con biopsia hepática y la colecistografía oral, exámenes poco riesgosos, han sido utilizados con éxito en este caso para formular el diagnóstico y, por lo tanto, postulamos a estas pruebas como otra forma para diagnosticar síndrome de Dubin Johnson. Diferenciar de manera correcta este raro trastorno de otras causas de ictericia evitará confusiones diagnósticas y la realización de estudios y/o tratamientos innecesarios no siempre libres de riesgo.

## Referencias

1. Arrese M. Identificación de defectos moleculares en las enfermedades hepáticas: ejemplos recientes. *Rev Med Chile* 1999;127:1112-1120.
2. Mor-Cohen R, Zivelin A, Rosenberg N, Shani M, Muallem S, Selligshon U. Identification and functional analysis of two novel mutations in the multidrug resistance protein 2 gene in Israeli patients with Dubin-Johnson syndrome. *J Biol Chem* 2001;276:36923-36930.

3. Keitel V, Nies A, Brom M, Hummel-Eisenbeiss J, Spring H, Keppler D. A common Dubin-Johnson syndrome mutation impairs protein maturation and transport activity of MRP2 (ABCC2). *Am J Physiol (Gastrointest Liver Physiol)* 2003;284:165-174.
4. Keitel V, Kartenbeck J, Nies AT, Spring H, Brom M, Keppler D. Impaired protein maturation of the conjugate export pump MRP2 as a consequence of a deletion mutation in Dubin-Johnson syndrome. *Hepatology* 2000;32:1317-1328.
5. Fevery J, Bianckaert N. Hiperbilirrubinemia. In: Rodes J, Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, eds. *Tratado de Hepatología Clínica 2ª ed Tomo II. España: Masson Salvat* 1993;1147-1154.
6. Kitamura T, Alroy J, Gatmaitan Z, Inoue M, Mikami T, Jansen P, Arias IM. Defective biliary excretion of epinephrine metabolites in mutant (TR-) rats: relation to the pathogenesis of black liver in the Dubin-Johnson syndrome and Corriedale sheep with an analogous excretory defect. *Hepatology* 1992;15:1154-1159.
7. Di Zoglio JD, Cardillo E. The Dubin-Johnson syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1973;42:560-563.
8. Herrero JI. Hepatonet [Internet]. Diagnóstico de las hiperbilirrubinemias. [Actualizado 29/11/2006]. Disponible en: <http://www.hepatonet.com/>.
9. Bar-Meir S, Baron J, Seligson U, Gottesfeld F, Levy R, Gilat T. 99m Tc-HIDA Cholescintigraphy in Dubin Johnson and Rotor Syndromes. *Radiology* 1982;142:743-746.
10. Toxicology Data Network. TOXNET. National Library of Medicine [Internet]. SODIUM SULFOBROMOPHT-HALEIN; c 1993-2006 [cited 2006 Jan 23]. Disponible en: <http://toxnet.nlm.nih.gov/>.
11. Klasco RK (Ed): POISINDEX® System. Thomson Micro-medex, Greenwood Village, Colorado. Vol 127. Expires 3/2006.
12. Frank M, Doss M, De Carvalho D. Diagnostic and pathogenetic implications of urinary coproporphyrin excretion in the Dubin-Johnson syndrome. *Hepatogastroenterology* 1990;37:147-151.
13. Frank M, Doss M. Relevance of urinary coproporphyrin isomers in hereditary hyperbilirubinemias. *Clin Biochem* 1989;22:221-222.
14. Terés Quiles J, Sánchez-Tapias JM, Bordas Alsina JM, Bru Saumell C, Montaña Figuls X. *Hepatología: Generalidades*. In: Ferreras Rozman, eds. *Medicina Interna*. 13ª Ed. España: Mosby-Doyma 1996;267-280.
15. Giangrandi E, Bertello P. *Argomenti di medicina clinica* 2004. [Internet] *Diagnostica degli itteri*. [Actualizado 23/10/2004]. Disponible en: <http://www.anibaldi.it/>.
16. Lanosa RA, Mazzini O, Pietrangelo C, Celia EJ, Monserrat JM. Contribución al diagnóstico del síndrome de Dubin Johnson. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1980;10:1-12.
17. Dubin I. Chronic idiopathic jaundice, a review of 50 cases. *Amer J Med* 1958;24:268-292.
18. Mahtab MA, Karim MF, Rahman S, Adnan ABM. Dubin-Johnson syndrome with systemic lupus erythematosus: a case report. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006;5:617-619.
19. Kobayashi Y, Ishihara T, Wada M, Kajihara S, Araki J, Mifuji R, Itani T, Kuroda M, Urawa F, Kaito M, Adachi Y. Dubin-Johnson-like black liver with normal bilirubin level. *J Gastroenterol* 2004;39:892-895.
20. National Institutes of Health. Gene Tests [Internet]. c 1993-2008 [cited 2008 Feb 16]. Disponible en: <http://www.genetests.org/>.