

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
"DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ"
SANTA CLARA, VILLA CLARA

INFORME DE CASO

**HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONJUGADA NO HEMOLÍTICA: PRESENTACIÓN
DE UN PACIENTE**

Por:

Dr. Ariel Pérez Trufín¹, Dr. Rafael Marcel Ranzola² y Dr. Richar González Patricio³

1. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Bioquímica Clínica. Asistente. UCM-VC. e-mail: arielpt@ucm.vcl.sld.cu
2. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Bioquímica Clínica. Asistente. UCM-VC.
3. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Medicina Interna. Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro". Santa Clara, Villa Clara. Instructor. UCM-VC.

Descriptor DeCS:

HIPERBILIRRUBINEMIA/etiología
ENFERMEDAD DE
GILBERT/complicaciones

Subject headings:

HYPERBILIRUBINEMIA/etiology
GILBERT DISEASE/complications

La hiperbilirrubinemia no conjugada no hemolítica (HNCNH) comprende una serie de trastornos clínicos, como los desórdenes congénitos en el metabolismo hepático de la bilirrubina, ya sea en la captación, en la conjugación de este pigmento o en ambos, y tiene como consecuencia un aumento de la fracción indirecta o no conjugada de la bilirrubina, sin alteraciones hemolíticas ni de las funciones hepáticas. Los trastornos que conforman la HNCNH son el síndrome de Gilbert (SG) y el síndrome de Crigler-Najjar (SCN); este último con sus variantes tipo I y tipo II. El SG es muy frecuente en la raza caucásica y su frecuencia se estima entre el 3 y el 6 % de la población¹⁻³ y hasta un 9 % en el caso de los homocigóticos para algunos autores². La patogenia de la hiperbilirrubinemia consiste en una reducción aproximada de un 50 a un 70 % de la capacidad de glucuronidación hepática, proceso realizado por la enzima UDP Glucuronil transferasa (UGT). En el caso de los síndromes de SCN tipos I y II, la deficiencia de la capacidad de glucuronidación es mucho mayor que la del síndrome de Gilbert¹⁻⁵ (especialmente en la variante tipo I); por lo tanto, su aparición ocurre más temprano y el pronóstico resulta peor, así como las manifestaciones clínicas.

Presentación del paciente

Estudiante de Medicina, pakistaní, de 22 años de edad, sexo masculino, de la etnia kashmir, fumador moderado como único hábito tóxico, con antecedentes de gastritis crónica, para la cual lleva tratamiento con ranitidina. No existieron tampoco antecedentes familiares de interés. Acude a su profesor de Propedéutica Clínica por presentar decaimiento y trastornos del sueño. Se le realiza examen físico, y se comprueba que presenta un ligero tinte subictérico en ambas escleras (Figura).



Figura Obsérvese el ligero tinte subictérico en ambas mucosas escleróticas del paciente.

El facultativo le indica los complementarios habituales, que muestran los siguientes resultados en diferentes etapas de un estudio ambulatorio:

Se le realizaron varios estudios de sangre y orina:

10/5/2010: Hemograma: Hemoglobina: 14,0 g/L; leucocitos: $7,6 \times 10^9/L$

Química sanguínea: Glucemia: 5,9 mmol/L; colesterol: 6,0 mmol/L; triacilglicéridos: 2,9 mmol/L; urea: 6,1 mmol/L; creatinina: 68 mmol/L; TGP: 1 U/L

Parcial de orina: Leucocitos: 2 a 3 x c; hematíes: 3 a 4 x c; epitelios escasos; albúmina: Negativo; pigmentos biliares en orina: negativo.

Al continuar con los mismos signos y síntomas se le indican más estudios:

18/5/2010: Química sanguínea: glucemia: 4,8 mmol/L; TGP: 10,1 UI/L; TGO: 17,3 UI/L; fosfatasa alcalina: 89 UI/L; bilirrubina total: 29,3 $\mu\text{mol/L}$.

24/5/2010: Ultrasonido abdominal: Vesícula de paredes normales, sin cálculos. Vías biliares de características normales. Hígado de ecotextura homogénea, no hepatomegalia. Páncreas de características normales. Bazo y ambos riñones normales.

25/5/2010: Hemograma: Hemoglobina: 14,3g/L; leucocitos: $9,6 \times 10^6/L$.

Química sanguínea: TGP: 13,5 UI/L; TGO: 17,3 UI/L; bilirrubina total: 26,8 $\mu\text{mol/L}$; fosfatasa alcalina: 81 UI/L; gamma glutamil transferasa: 18 UI/L; proteínas totales: 82,5 g/L; globulinas: 34,2 g/L; albúmina: 48,3 g/L

Pigmentos biliares en orina: Negativos.

28/5/2010: Química sanguínea: Bilirrubina total: 34 $\mu\text{mol/L}$; bilirrubina indirecta: 19 $\mu\text{mol/L}$; bilirrubina directa: 15 $\mu\text{mol/L}$.

Pigmentos biliares en orina: Negativos.

Al paciente se le recomendó evitar los períodos interalimentarios prolongados como medida terapéutica mediante la cual se normalizaron las cifras de bilirrubina; se plantea que el aumento de los ácidos grasos en sangre, producto del ayuno, puede desplazar la bilirrubina indirecta por un mecanismo competitivo del sitio de unión a la albúmina. A los pocos días, ingresa en el Hospital "Arnaldo Milián Castro" por una afección respiratoria y tres días después, el 9/6/2010, egresa con excelente evolución.

Comentario

En este paciente se aprecian síntomas y signos clínicos muy escasos (solo astenia), en múltiples ocasiones con aumento reversible de la bilirrubina, fundamentalmente a expensas de su fracción indirecta o no conjugada y sin evidencias clínicas o de laboratorio de alteraciones hematológicas o hepáticas. Ante esta situación, según el interrogatorio, los resultados del examen físico y de laboratorio, la escasez o ausencia de síntomas y signos, y la evolución experimentada por el paciente, existen dos diagnósticos posibles: el síndrome de Gilbert o el síndrome de Crigler-Najjar tipo II. Augustin Gilbert y Pierre Lereboullet describieron por primera vez, en el año 1901, este síndrome, que constituye la causa más frecuente de hiperbilirrubinemia no conjugada hereditaria, y es comúnmente diagnosticado en adultos jóvenes⁶. La causa principal, pero no la única, del aumento de dicha fracción de bilirrubina en estos pacientes es la baja capacidad de conjugación hepática de dicho pigmento. El patrón hereditario es del tipo autosómico recesivo. En algunos pacientes, se ha demostrado incapacidad para captar la bilirrubina indirecta asociada al trastorno en la conjugación^{6,7}. Las alteraciones genéticas (mutaciones) responsables de esta entidad son varias, lo que explica diferentes comportamientos clínicos en las personas que padecen el síndrome. A nivel molecular, existen dos grandes grupos de mutaciones causantes de dicho trastorno; en el primer grupo se encuentran aquellas que afectan la región del promotor, y causan una pobre expresión de UGT. En el otro grupo, se encuentran las mutaciones en la región codificante del gen de la UGT: es el caso de ciertos pacientes que presentan una variante asiática del síndrome, la cual se caracteriza por sustituciones de aminoácidos en diferentes posiciones de la enzima, y dentro de las más comunes se encuentran: Gli71Arg, Tir486Asp y Pro364Leu⁸. Varios autores afirman que con solo el inicio de los síntomas en la pubertad tardía o en la primera juventud, o con el aumento de las cifras de bilirrubina predominantemente de su fracción indirecta, en ausencia de manifestaciones clínicas y de laboratorio, tanto hepáticas como hematológicas, es suficiente para llegar al diagnóstico de esta entidad⁷. Las pruebas de restricción calórica y de la inducción enzimática por fenobarbital no son concluyentes para diferenciar el síndrome de Gilbert del síndrome de Crigler-Najjar tipo II.

En el segundo caso, la disminución de la actividad de la UGT es mayor y más frecuente que en la variante I, y se acompaña en ocasiones de una ictericia intensa²; el comienzo de los síntomas, ocurre más temprano que en el primer trastorno. La diversidad de los síntomas del SCN II se explica debido a que la UGT conjuga no solo la bilirrubina sino también una variedad de metabolitos involucrados en diferentes rutas metabólicas. Cuando se le realizó la determinación de ambas fracciones de bilirrubina a este paciente (28/5/2010), se observó un predominio de la fracción no conjugada o indirecta, aunque también existió un ligero incremento de la fracción conjugada o directa (15 $\mu\text{mol/L}$), pero la determinación de pigmentos biliares en orina (presencia de bilirrubina directa en ese fluido), realizada ese mismo día, fue negativa.

Por la edad relativamente tardía del comienzo de la manifestación de los síntomas⁶ en este paciente, y por ser considerado uno de los trastornos metabólicos más frecuentes en la población (hasta el 7 % para la mayoría de los autores)^{3,5,8,9}, así como por la excelente evolución experimentada por él, nos inclinamos en este caso por el síndrome de Gilbert como causa potencial de hiperbilirrubinemia no conjugada. Esta es la forma más común de hiperbilirrubinemia familiar no hemolítica y, debido a su frecuencia, existe una alta probabilidad de encontrarla en la práctica médica cotidiana, por lo que es importante tenerla en cuenta para limitar estudios y preocupaciones no necesarias al paciente.

Referencias bibliográficas

1. Berk PD, Korenblat KM. Approach to the patient with jaundice or abnormal liver test results. En: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicine. 23rd ed. vol. I. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007. p. 830.
2. Wolkoff AW. Hiperbilirrubinemias. En: Kaspar, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ta. ed. vol. II. México: McGraw-Hill-Interamericana; 2006. p. 2001.

3. Scharsmidt BF. Metabolismo de la bilirrubina, hiperbilirrubinemia y estudio clínico del paciente icterico. En: Drazan, Gill, Grigs, Kokko, Mandell, Powell, *et al.* Cecil. Tratado de Medicina Interna. 21ra ed. vol. I. Madrid: McGraw-Hill- Interamericana; 2002. p. 850.
4. Rudolph JA. Enfermedades metabólicas del hígado. Déficit hereditario de la conjugación de la bilirrubina (hiperbilirrubinemia no conjugada no hemolítica) En: Berhmann, Kliegman, Jenson, editores. Nelson. Tratado de Pediatría. 17ma. ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 1320.
5. Hernández Vélez A, William Rojas M. Fundamentos de Gastroenterología y Hepatología. 5ta ed. Colombia. Corporación para investigación biológica; 2004. p. 185-6.
6. Roy Chowdhury J, Wolkoff AW, Roy Chowdhury N, Arias IM. Hereditary Jaundice and Disorders of Bilirubin Metabolism. En : Sriver, Beaudet, Valle, Sly, editors. The metabolic basis of Inherited Disease. 8th ed. vol. II. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3063-3104.
7. González Gómez X. Síndrome de Gilbert: una hiperbilirrubinemia frecuente. Rev Méd Costa Rica Centroam [Internet]. 2009 [citado 8 Feb 2010]; LXVI(589):[aprox.3 p.]. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/589/art8.pdf>
8. Mukherjee S. Gilbert Syndrome. Clin Pract Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2007 Jul [citado 19 Nov 2009];4(7):[aprox.6 p.]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/176822-overview>
9. Moreno Borque A, González Moreno L, Mendoza-Jiménez J, García-Buey L, Moreno Otero R. Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas. An Med Interna (Madrid) [Internet]. 2007 Ene [citado 10 Mar 2010];24(1):[aprox.8 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992007000100010&script=sci_arttext

Recibido: 3 de noviembre de 2010

Aprobado: 15 de diciembre de 2010