

Diagnóstico de síndrome de Dubin-Johnson en un paciente adulto: reporte de caso

Diagnosis of Dubin–Johnson Syndrome in an Adult Patient: A Case Report

Angie Daniela Torres-Gil,^{1*}  Jamir Muñoz-Torres.¹ 

ACCESO ABIERTO

Citación:

Torres-Gil AD, Muñoz-Torres J. Diagnóstico de síndrome de Dubin-Johnson en un paciente adulto: reporte de caso. *Revista. colomb. Gastroenterol.* 2025;40(3):357-361. <https://doi.org/10.22516/25007440.1275>

¹ Médico general, Hospital Regional Valle de Tenza. Guateque, Boyacá, Colombia.

*Correspondencia: Angie Daniela Torres-Gil. angiedanielatorres1@gmail.com

Fecha recibido: 16/08/2024
Fecha aceptado: 21/02/2025



Resumen

El síndrome de Dubin-Johnson es un trastorno hereditario causado por una mutación genética en el gen *ABCC2*, que afecta la síntesis de la proteína transportadora MRP2. Esto conduce a un fallo en la excreción de bilirrubina directa fuera del hepatocito. Como este síndrome es una patología poco frecuente, usualmente se diagnostica de manera incidental, lo que puede llevar a una confusión inicial con otras entidades clínicas. Se presenta el caso de un hombre de 40 años con una presentación clínica atípica y no específica, caracterizada por una elevación aislada de la fracción directa de la bilirrubina sin compromiso de la función hepática. Se realizó una biopsia hepática que mostró hallazgos compatibles con síndrome de Dubin-Johnson. Aun cuando dicho síndrome no requiere un manejo específico, después de la revisión del caso presentado se puede concluir que realizar un diagnóstico temprano es crucial para evitar procedimientos invasivos innecesarios y descartar patologías que requieran tratamientos específicos, lo que puede prevenir lesiones hepáticas progresivas.

Palabras clave

Ictericia, biopsia, hiperbilirrubinemia, síndrome de Dubin-Johnson.

Abstract

Dubin–Johnson syndrome (DJS) is an inherited disorder caused by a genetic mutation in the *ABCC2* gene, which affects the synthesis of the MRP2 transport protein. This results in impaired excretion of direct bilirubin from hepatocytes. As DJS is a rare condition, it is usually diagnosed incidentally, which may initially lead to confusion with other clinical entities. We present the case of a 40-year-old man with an atypical and nonspecific clinical presentation, characterized by isolated elevation of direct bilirubin without impairment of liver function. Liver biopsy revealed findings consistent with DJS. Although DJS does not require specific treatment, early diagnosis is crucial to avoid unnecessary invasive procedures and to rule out conditions requiring targeted therapies, thereby preventing progressive liver damage.

Keywords

Jaundice, biopsy, hyperbilirubinemia, Dubin–Johnson syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Dubin-Johnson es una enfermedad rara y hereditaria⁽¹⁾ caracterizada por una hiperbilirrubinemia no hemolítica crónica e intermitente⁽²⁻⁵⁾. Se descrito por primera vez en 1954 en adultos⁽¹⁾ y se presenta en aproximada-

mente dos casos por cada 100.000 habitantes⁽²⁻⁵⁾. La fisiopatología de esta entidad se relaciona con la mutación del gen *ABCC2*^(2,3,6,7), que codifica la proteína transportadora MRP2. Esta proteína juega un papel crucial en la secreción de la bilirrubina directa fuera de los hepatocitos hacia los canalículos biliares⁽²⁾. Por consiguiente, dicha mutación

genética causa un bloqueo en la excreción de la bilirrubina, lo que desencadena una acumulación intracelular y una posterior difusión a la circulación donde se detecta a nivel sérico; en las pruebas de laboratorio se encuentra este patrón característico de elevación leve de la bilirrubina directa en ausencia de otras alteraciones en las pruebas bioquímicas hepáticas⁽²⁻⁵⁾. El síndrome de Dubin-Johnson generalmente tiene un curso asintomático, pero puede presentar síntomas como astenia, anorexia, dolor abdominal, hepatomegalia, coluria, náuseas, vómitos o diarrea^(2,6).

El diagnóstico del síndrome en la mayoría de los casos se realiza como un hallazgo incidental en la adolescencia o en adultos jóvenes⁽²⁾. También mediante pruebas de laboratorio, estudios histológicos y hallazgos macroscópicos hepáticos. La biopsia hepática muestra el acúmulo de pigmento oscuro y gránulos marrones similares a la melanina en los lisosomas de los hepatocitos centrolobulillares^(2,4-6,8). El hígado presenta una coloración negruzca característica de esta patología⁽³⁾. Además, se han empleado pruebas de orina para evaluar la excreción de coproporfirinas urinarias, las cuales muestran un aumento significativo (>80%) del isómero tipo I, en comparación con los valores normales (45%) y una reducción en la eliminación del isómero tipo III^(3,4,6). Por su parte, la depuración de bromosulfaleína, anteriormente considerada como el parámetro de referen-

cia para el diagnóstico, se ha retirado del mercado debido a los efectos adversos asociados, incluidos el riesgo de insuficiencia respiratoria y cardíaca y el choque anafiláctico⁽⁴⁾.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente masculino de 40 años de edad, con antecedentes de síndrome de Gilbert (diagnosticado en la infancia) y colecistectomía a los 9 años por colelitiasis. El paciente acudió a un servicio de urgencias por múltiples episodios de vómitos asociados a diarrea y dolor abdominal en el hipocondrio derecho. El examen físico reveló dolor a la palpación en el hemiabdomen superior, con signo de Murphy negativo y un leve tinte icterico en las escleras y la piel.

Desde el punto de vista paraclínico, los reportes seriados realizados durante la hospitalización mostraron una hiperbilirrubinemia mixta persistente con predominio de bilirrubina directa. El resto de las pruebas bioquímicas hepáticas se encontraban dentro de los límites normales, excepto una leve elevación de la alanina-aminotransferasa (ALT) al ingreso a la institución, que se atribuyó a la presencia de esteatosis hepática (valorada ecográficamente) y se normalizó posteriormente (**Tabla 1**). Además, se descartó la presencia de infección secundaria por hepatotropos y hepatitis autoinmune (**Tabla 2**). El aparente patrón colestásico

Tabla 1. Registro de laboratorios

Examen	(09/03/2020) Hx previa	Primer control (06/12/21)	Segundo control (08/12/21)	Tercer control (10/12/21)
Hemograma	WBC: 12.100, N: 91,1%, Hb: 17, Hto: 50,2%, PLQ: 314.000	WBC: 6900, N: 62%, Hb: 16,2, Hto: 46%, PLQ: 262.000		WBC: 5700, N: 62%, Hb: 15,1, Hto: 44,3%, PLQ: 328.000
PCR		61,3		
Amilasa	93	50		
ALT		52	33	37
AST		39	25	33
Bilirrubina total	8,43	10,8	9,6	8,32
Bilirrubina indirecta	2,72	3,26		2,1
Bilirrubina directa	2,41	7,6	7,5	6,0
Fosfatasa alcalina		77	58	62
GGT			66	
PT				10,9
Albúmina				4
Creatinina	0,7	0,70		
BUN	19	11		

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; BUN: nitrógeno ureico en sangre; GGT: γ -glutamyl transferasa; Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; N: neutrófilos; PLQ: plaquetas; PCR: proteína C-reactiva; PT: tiempo de protrombina; WBC: glóbulos blancos. Tabla elaborada por los autores.

observado sugirió la posibilidad de un síndrome obstructivo biliar, por lo que se realizó una colangiorresonancia. Esta prueba demostró que la vía biliar intra- y extrahepática presentaba un calibre normal, con un colédoco de 3 mm de diámetro, y se observó un aumento moderado en el tamaño del hígado y el bazo.

Tabla 2. Perfil infeccioso e inmunológico

Examen	Resultado
Anticuerpos antimúsculo liso	Negativo: dilución menor de 1/20
Anticuerpos antinucleares	Negativo
Anticuerpos para hepatitis C	0,01
Hepatitis A IgG	0,35 (no reactiva)
Anti-Hb core IgM	0,03 (no reactiva)

Hb: hemoglobina; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M.
Tabla elaborada por los autores.

Ante la persistencia de hiperbilirrubinemia crónica (un año) predominantemente a expensas de bilirrubina directa,

sin otras alteraciones en el hepatograma y ausencia de evidencia de compromiso autoinmune, infeccioso o estructural imagenológico, se cuestionó la precisión del diagnóstico inicial de síndrome de Gilbert. Considerando la posibilidad de que fuera una patología metabólica hereditaria diferente, se sugirió la realización de una biopsia hepática percutánea para obtener un diagnóstico más preciso y orientar el manejo adecuado.

Luego de la obtención del informe histopatológico de la biopsia hepática (**Figura 1**), se confirmó el diagnóstico de síndrome de Dubin-Johnson, el cual se encontró compatible con la sintomatología clínica y los hallazgos paraclínicos previamente descritos.

Triadas portales de morfología usual con presencia de ductos y vasos presentes sin alteraciones lobulillares mostraron una arquitectura preservada con arquitectura trabecular usual; algunas triadas mostraron un muy discreto infiltrado inflamatorio mononuclear disperso, y llama la atención la presencia de solamente un pigmento intrahepatocitario color ocre, que recuerda la lipofuscina en gránulos pequeños y que fue negativa con la coloración de hierro. La coloración de Masson Fontana fue positiva para el pigmento ocre descrito. No hubo ningún grado de fibrosis.

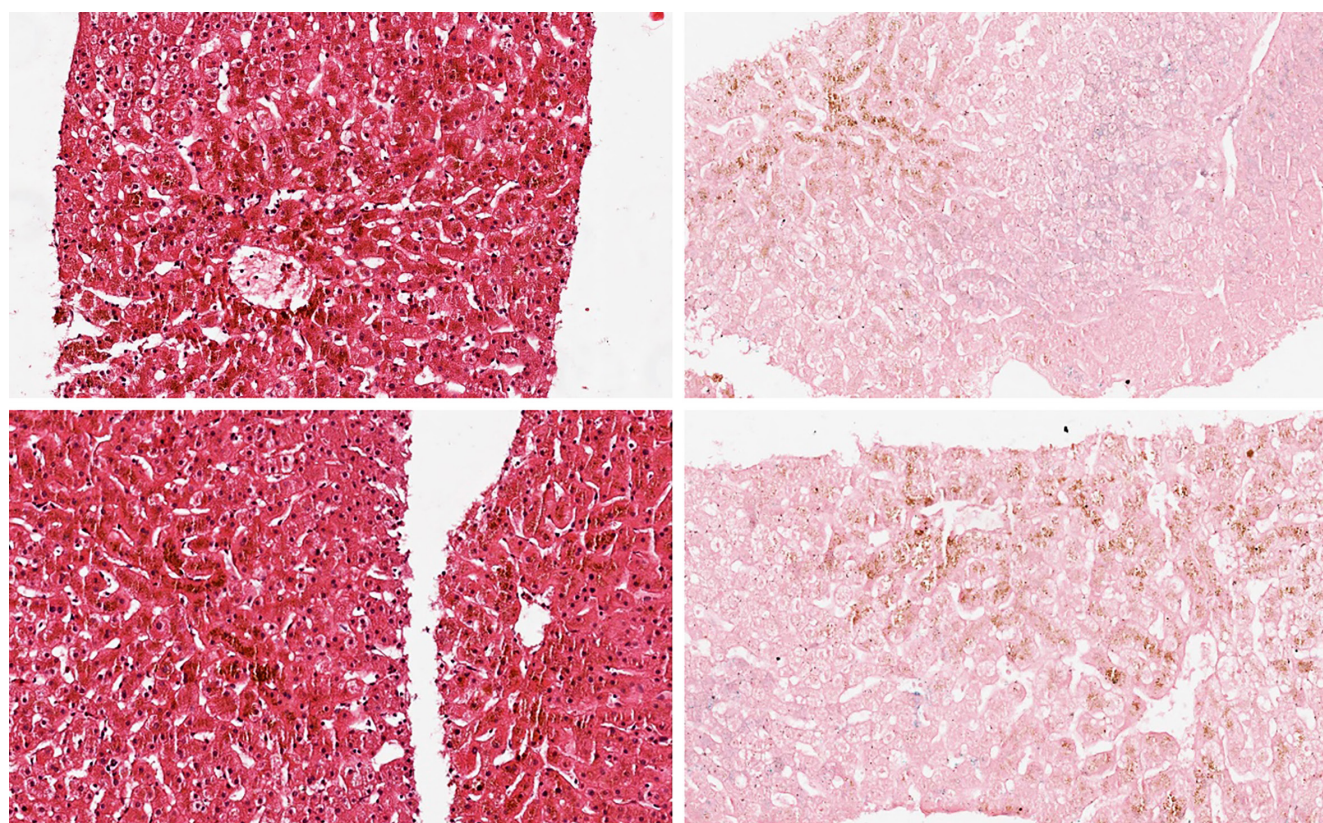


Figura 1. Biopsia hepática del paciente con síndrome de Dubin-Johnson. Imágenes propiedad de los autores.

DISCUSIÓN

El síndrome de Dubin-Johnson es una entidad hereditaria y rara, con una prevalencia estimada en menos de 1 caso por cada 100.000 habitantes en la población general. Sin embargo, se ha reportado una mayor prevalencia en poblaciones de judíos e iraníes en Medio Oriente y Asia, con una frecuencia de aproximadamente 1 caso por cada 1300 habitantes⁽³⁾. Debido a su baja frecuencia y falta de conocimiento, el síndrome de Dubin-Johnson es una entidad subdiagnosticada que requiere, en promedio, 13 años desde el inicio de los síntomas para alcanzar un diagnóstico preciso. El síndrome de Dubin-Johnson suele manifestarse en la adolescencia o en adultos jóvenes, generalmente en la segunda década de la vida, con un inicio más temprano en hombres⁽²⁾.

En cuanto al cuadro clínico, la mayoría de los pacientes con síndrome de Dubin-Johnson son asintomáticos, y el diagnóstico se realiza de manera incidental en laboratorios de rutina, donde se evidencia una elevación predominante de la fracción directa de la bilirrubina (>50% del total) y niveles de bilirrubina que suelen oscilar entre 2 y 5 mg/dL⁽²⁾. Sin embargo, en algunos casos, el síndrome de Dubin-Johnson puede presentarse con síntomas, que incluyen ictericia leve, debilidad, dolor abdominal, diarrea y dolor localizado en el hipocondrio derecho⁽³⁾.

La primera descripción de esta patología data de 1954, cuando se reportó un estudio histológico de biopsias hepáticas que reveló la presencia de un pigmento intracelular extraño en 12 pacientes con hiperbilirrubinemia directa no hemolítica leve y crónica, sin causa aparente^(1,2,7). Posteriormente, otros estudios confirmaron la presencia de depósitos oscuros de pigmento lisosomal similar a la melanina, lo que sugirió la existencia de una nueva entidad clínico-patológica hasta entonces no descrita.

Actualmente, se sabe que el síndrome de Dubin-Johnson es una enfermedad hepática autosómica recesiva causada por una alteración en el gen *ABCC2*^(6,7). Se han identificado diversas mutaciones en este gen, incluidas delecciones, mutaciones sin sentido y mutaciones en el sitio de empalme⁽⁶⁾, lo que implica una síntesis alterada de la proteína MRP2. Dicha proteína juega un papel crucial en el transporte de sustancias esenciales para la secreción de bilirrubina directa fuera del hepatocito hacia el sistema colector biliar⁽²⁾.

La investigación más reciente se ha centrado en el componente genético de la enfermedad, y se ha encontrado que una gran proporción de casos presenta una clínica típica, con dos alelos de *ABCC2* mutados y una alta homogeneidad genética. El objetivo es profundizar en la relación entre las diferentes variables de mutación y los diferentes

genotipos y fenotipos de presentación, especialmente en pacientes con colestasis neonatal.

Togawa y colaboradores⁽⁷⁾ realizaron un estudio multicéntrico sobre el síndrome de Dubin-Johnson neonatal y demostraron que solo el 38% de los individuos analizados con diagnóstico genético positivo presentaban hallazgos histológicos y características macroscópicas típicas. Esto sugiere que existe una variante de presentación clínica en neonatos con colestasis que no es la típica del síndrome. Además, se encontró que los depósitos de pigmentos similares a la melanina en los hepatocitos se acumulan gradualmente después del nacimiento, lo que otorga valor a las pruebas genéticas e inmunohistoquímicas, especialmente en el contexto de presentaciones atípicas como en neonatos⁽⁷⁾.

Este caso es novedoso debido a la presentación de manifestaciones clínicas poco frecuentes para el síndrome de Dubin-Johnson, destacando especialmente el inicio tardío de estas manifestaciones en comparación con lo reportado en la literatura^(2,3). Además, el caso presenta el patrón paracólico cardinal característico de esta enfermedad, que es la hiperbilirrubinemia directa aislada. Esta alteración es propia de las patologías hereditarias del metabolismo y la excreción de la bilirrubina, como el síndrome de Dubin-Johnson y el síndrome de Rotor⁽⁹⁾. El hallazgo histopatológico de coloración de Masson Fontana positiva para el pigmento ocre en las células centrolobulillares es característico del síndrome de Dubin-Johnson⁽¹⁰⁾, ya que en el síndrome de Rotor no se encuentra este pigmento intrahepatocitario^(1,2). Estos hallazgos son suficientes para confirmar el diagnóstico de síndrome de Dubin-Johnson.

El síndrome de Dubin-Johnson es una entidad clínica infrecuente que, debido a su naturaleza asintomática o su presentación inespecífica, suele ser subdiagnosticado o confundido con otros diagnósticos. Esto puede llevar a la realización de procedimientos invasivos innecesarios, los cuales conllevan riesgos y costos financieros. Aunque se trata de una enfermedad benigna que no progresa a fibrosis ni cirrosis y no requiere tratamiento específico⁽²⁾, el diagnóstico preciso es crucial para descartar otras causas de ictericia clínica que pueden tener un impacto significativo en la morbimortalidad⁽⁴⁾. Un diagnóstico oportuno permite ofrecer el tratamiento adecuado y mejorar el pronóstico de patologías similares.

CONCLUSIONES

El síndrome de Dubin-Johnson es una entidad patológica hereditaria infrecuente que, debido a su naturaleza asintomática o su presentación inespecífica, a menudo es mal diagnosticada y se encuentra como un hallazgo incidental.

Por tanto, es fundamental sospechar esta condición para descartar otros trastornos hepatobiliares que podrían causar lesión hepática, identificar a aquellos pacientes que puedan ser potencialmente tratables y evitar la realización de procedimientos invasivos innecesarios. La biopsia hepática es un método diagnóstico seguro y definitivo para la identificación de esta patología.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no hay conflictos de interés.

Fuentes de financiación

Ninguna.

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 (Baltimore)*. 1954;33(3):155-197.
<https://doi.org/10.1097/00005792-195409000-00001>
2. Talaga ZJ, Vaidya PN. Dubin Johnson Syndrome. [Actualizado el 13 de julio de 2021]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2022 ene-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536994/>
3. Bosia J, D'Ascenzo M, Borzi S, Cozzi S, Defelitto J, Curciarello J. Síndrome de Dubin Johnson: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2008;38(3):194-198.
4. Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5):555-71.
<https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.07.007>
5. Memon N, Weinberger B, Hegyi T, Aleksunes L. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res*. 2016;79(3):378-86.
<https://doi.org/10.1038/pr.2015.247>
6. Wu H, Zha X, Zhu J. Clinical characteristics and ABCC2 genotype in Dubin-Johnson syndrome: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases*. 2021;9(4):878-885.
<https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i4.878>
7. Togawa T, Mizuochi T, Sugiura T, Kusano H, Tanikawa K, Sasaki T, et al. Clinical, Pathologic, and Genetic Features of Neonatal Dubin-Johnson Syndrome: A Multicenter Study in Japan. *J Pediatr*. 2018;196:161-7.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.058>
8. Wolkoff AW. The Hyperbilirubinemias. En: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J (editores). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21.ª edición. McGraw Hill; 2022. p. 2557-61.
9. Herrero J, Arrese M. Ictericas y enfermedades de las vías biliares. En: Rozman C, Cardellach F (editores). *Farreras | Rozman. Medicina interna*. España: Elsevier; 2020. p. 263-8.
10. Rockey D, Caldwell S, Goodman Z, Rendon N, Smith A. Liver Biopsy. *American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.
<https://doi.org/10.1002/hep.22742>