

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

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

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

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

RESUMO

A síndrome Dubin-Johnson é caracterizada clinicamente por episódios de icterícia 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 icterícia 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 icterícia colestática flutuante na infância.

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

INTRODUÇÃO

Em 1954, foram publicadas as primeiras descrições de icterícia benigna e familiar no curso da qual ocorre hiperbilirrubinemia plasmática às custas da fração direta, caracterizada pelo depósito nas células hepáticas de pigmento melânico característico¹. A síndrome Dubin-Johnson é uma patologia rara, geneticamente determinada, de herança autossômica recessiva, favorecida, portanto, pela consanguinidade. A icterícia evolui em surtos, frequentemente precipitados por cansaço, fortes emoções, exercícios físicos ou infecções intercorrentes, acompanhada de hepatomegalia discreta e colúria^{2,3,4}.

Nesta síndrome, a icterícia inicia na infância, por volta dos 2 anos de idade, podendo surgir, excepcionalmente, ainda no período neonatal⁴. A instalação do quadro pode acontecer de forma aguda e acompanhada de febre, semelhante a uma hepatite viral^{5,3}. Não há sinais hematológicos atribuídos a hemólises; a hiperbilirrubinemia ocorre de forma intermitente, com predomínio da fração direta, e as diferentes provas de função hepática apresentam valores normais^{5,3}. Na puberdade, o quadro clínico apresenta-se

com icterícia em 100% dos casos, dor abdominal, especialmente em hipocôndrio direito, hepatomegalia, fraqueza, anorexia, colúria e hipocolia fecal¹. Alguns pacientes apresentam alterações na excreção urinária das coproporfirinas, como diminuição da coproporfirina III e aumento relativo do isômero I, podendo estas alterações serem encontradas em graus discretos em familiares⁶.

A síndrome ocorre devido à expressão defeituosa do gene MRP2, um transportador de membrana canalicular dependente de ATP^{7,8,9}. O diagnóstico é estabelecido a partir da realização de colecistografia oral, teste da bromossulfaleína e biópsia hepática, associados ao quadro clínico^{5,3,4}.

A biópsia hepática é o exame padrão ouro para o diagnóstico da síndrome, evidenciando a presença de pigmento escuro granuloso nos lisossomos dos hepatócitos centrolobulares^{10,11}.

Na literatura, a maioria dos casos descritos envolve adultos jovens^{1,5,4,11}, e, nos relatos envolvendo crianças, normalmente há história pregressa de icterícia colestática de remissão espontânea no período neonatal sem diagnóstico estabelecido^{2,12,3,13,9,14}.

RELATO DE CASO

ANAMNESE

A.M.A., sexo feminino, 2 anos e 8 meses de idade, cor parda, natural e procedente do Município de Augusto Corrêa, nordeste do Estado do Pará. A paciente foi

Correspondência / Correspondence / Correspondencia:

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

admitida em enfermaria de pediatria, doente há oito meses, com quadro clínico de distensão abdominal e episódios de febre intermitente, associados à palidez cutâneo-mucosa e icterícia flutuante. A criança é filha de pais consanguíneos e tem história de ter apresentado três episódios de malária nos últimos oito meses, tratados no Município de sua procedência. Não há relato prévio de icterícia.

EXAME FÍSICO

Presença de icterícia, palidez cutâneo-mucosa e desnutrição. Abdome distendido, normotenso, doloroso à palpação superficial e profunda no quadrante superior direito, com fígado palpável a 7 cm do rebordo costal direito e baço palpável a 11 cm do rebordo costal esquerdo.

EXAMES COMPLEMENTARES

Bilirrubina total de 3,2 mg/dL, com bilirrubina direta de 2,5 mg/dL. Eletroforese de hemoglobina e de proteínas dentro da normalidade. Sorologia não reagente para hepatites virais, toxoplasmose, sífilis, rubéola, herpes, citomegalovírus, HIV e calazar. Pesquisa de plasmódio negativa. Mielograma sem alterações.

A ultrassonografia abdominal revelou hepatoesplenomegalia com ecotextura homogênea, sem outras alterações. A biópsia hepática à microscopia ótica revelou arquitetura do órgão preservada e hepatócitos com depósitos citoplasmáticos de pigmento granular fino, de coloração castanho-escuro, distribuídos por todo o lóbulo, sendo Perls negativo e PAS positivo, compatível com síndrome Dubin-Johnson (Figura 1). Não foram realizados os exames de colecistografia oral, teste da bromosulfaleína e pesquisa da mutação pela biologia molecular, por dificuldades técnicas.

EVOLUÇÃO

A paciente evoluiu com resolução espontânea da icterícia, ocorrendo regressão lenta da hepatoesplenomegalia. Após 25 dias de internação, obteve alta hospitalar, sendo referenciada para acompanhamento ambulatorial.

DISCUSSÃO

A síndrome Dubin-Johnson é uma doença rara, de transmissão genética, cuja base molecular é um defeito no gene que codifica a proteína transportadora de ânions orgânicos MRP2⁹. Apesar da natureza genética, há casos descritos na literatura sem história familiar da doença⁶. No presente relato, a paciente, filha de pais consanguíneos, não referia qualquer história familiar de sintomas compatíveis com a síndrome.

O início dos sintomas, aos 2 anos e 8 meses de idade, foi compatível com a faixa etária descrita pela literatura em relação ao surgimento da icterícia. É provável que as infecções por *Plasmodium*, ocasionando malária, tenham contribuído para a manifestação da síndrome Dubin-Johnson pela própria hemólise significativa que essa infecção apresenta.

A hepatomegalia discreta é um dos sintomas presentes na síndrome, não havendo relatos de esplenomegalia associada. A acentuada hepatoesplenomegalia encontrada na paciente pode ser atribuída aos sucessivos episódios de malária ocorridos nos meses que antecederam sua hospitalização, uma vez que tal envolvimento faz parte do quadro dessa doença na infância¹⁵.

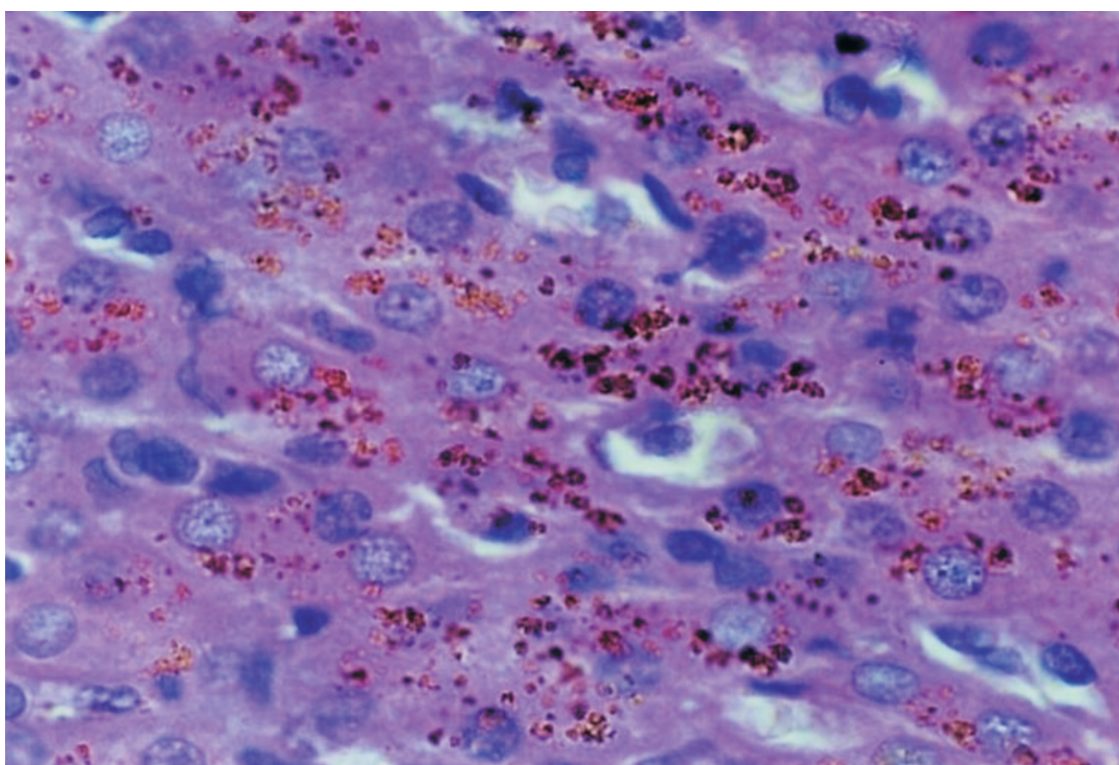


Figura 1 – Presença de pigmento castanho escuro no citoplasma das células hepáticas (hematoxilina eosina x400)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a síndrome Dubin-Johnson seja uma patologia rara, é de extrema relevância incluí-la na investigação diagnóstica de casos de icterícia flutuante na infância. O prognóstico é favorável e sua evolução benigna, não sendo requerido qualquer

tratamento. Portanto, estabelecer corretamente o diagnóstico torna-se importante para prevenir procedimentos futuros desnecessários. Às portadoras da síndrome, por ocasião da idade adulta, apenas orienta-se não fazer uso de contraceptivos orais, os quais podem competir com a secreção hepatocitária de ânions orgânicos.



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 familial obstructive jaundice. It is identified by the presence of melanic 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.

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

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 microscopía 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.



REFERÊNCIAS

- 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.

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