

RESUME

HOSPITAL REGIONAL "MARIO MUÑOZ" COLON, MATANZAS. CUBA

Hiperbilirrubinemia conjugada crónica familiar sin pigmentación hepática. Enfermedad de Rotor

Presentación de dos miembros de una familia

Por los Dres.:

HÉCTOR VERA ACOSTA,¹² RICARDO CALDERÍN PIREZ¹³

Vera Acosta, H. et al. *Hiperbilirrubinemia conjugada crónica familiar sin pigmentación hepática. Enfermedad de Rotor. Presentación de dos miembros de una familia.* Rev. Cub. Med. 13 : 6, 1974.

Se presentan dos miembros de una familia con un síndrome icterico crónico cuyo estudio nos permite plantear que son portadores de una Enfermedad de Rotor. Se hace una revisión de la literatura.

INTRODUCCION

Los conocimientos adquiridos en los últimos años sobre las enfermedades hepáticas, han obligado a que se adopte una nueva terminología, pero sin que se hayan desechado, por tal motivo, los esquemas clásicos.^{1,2,3,4}

Estudiando el metabolismo de diversos aniones, como, por ejemplo, la bilirrubina y la bromosulfaleína, han surgido nuevas concepciones patogénicas sobre las ictericias.^{5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17}

No obstante, todo lo que se ha progresado en tal sentido, todavía, no se han podido obtener respuestas a una serie de interrogantes que aparecen a cada instante en el amplio campo de la ciencia médica.

Consecuencia de lo expuesto ha sido el avance alcanzado en el estudio de las ictericias crónicas de tipo familiar, y de entre ellas, aquellas que responden al epónimo de "Enfermedad de Rotor", forma crónica y familiar de hiperbilirrubinemia conjugada, reportada por primera vez en 1948 por *Rotor y col.*,¹⁸ publicación a la que prosiguieron otras ampliando detalles unas veces o haciendo alguna revisión de casos referidos, han ido enriqueciendo la literatura al respecto.^{4,19,20,21,22,23,24,25,26,27}

El motivo de la presente comunicación es reportar a dos miembros de una familia portadores de la entidad.

Presentación

Caso 1.

HC 41080. Paciente del sexo masculino de 30 años de edad. Señala haber presentado "hepatitis" en cuatro oportunidades.

¹² Especialista de primer grado en medicina interna. Jefe del departamento de medicina. Hospital regional "Mario Muñoz" Colón, Matanzas. Cuba.

¹³ Médico general. Jefe del laboratorio clínico. Hospital regional "Mario Muñoz" Colón, Matanzas, Cuba.

A los 14 años le dijeron que tenía “los ojos amarillos”, pero no fue visto por facultativo alguno.

En el año 1961 con una sintomatología de as-
tenia, inapetencia, malestar en hipocondrio de-
recho, le diagnosticaron “hepatitis viral”, ingre-
sando en un hospital.

En 1964, por un estudio de control fotorra-
diográfico, es enviado a un hospital donde se le
diagnostica una cardiopatía congénita. Pos-
teriormente, presenta una sintomatología similar
a la de 1961, diagnosticándosele “hepatitis”, pero
no es ingresado en centro hospitalario.

Durante el año 1969 permaneció recluido en
nuestro hospital con igual sintomatología por
espacio de un mes, es dado de alta con el
diagnóstico de “hepatitis viral”. Dos meses más
tarde se le efectúa una nueva dosificación de
bilirrubina con cifras alteradas.

Al año siguiente es visto en el Instituto de
Gastroenterología, se le practica una laparos-

copia con biopsia (laparoscopia No. 9997, del 16-
4-70 y biopsia No. B-70-2873), pero no concurre
más a consulta externa.

El paciente presenta con cierta frecuencia crisis
similares a las ya descritas.

APP: lo señalado.

APF: Padre+ojos amarillos en ocasiones; una
hermana v/ojos amarillos a veces (caso No. 2).

9/hermanos v/s. Un hermano+ 'c (Fig. 1).

Examen físico. Datos positivos.

Tinte icterico de las conjuntivas.

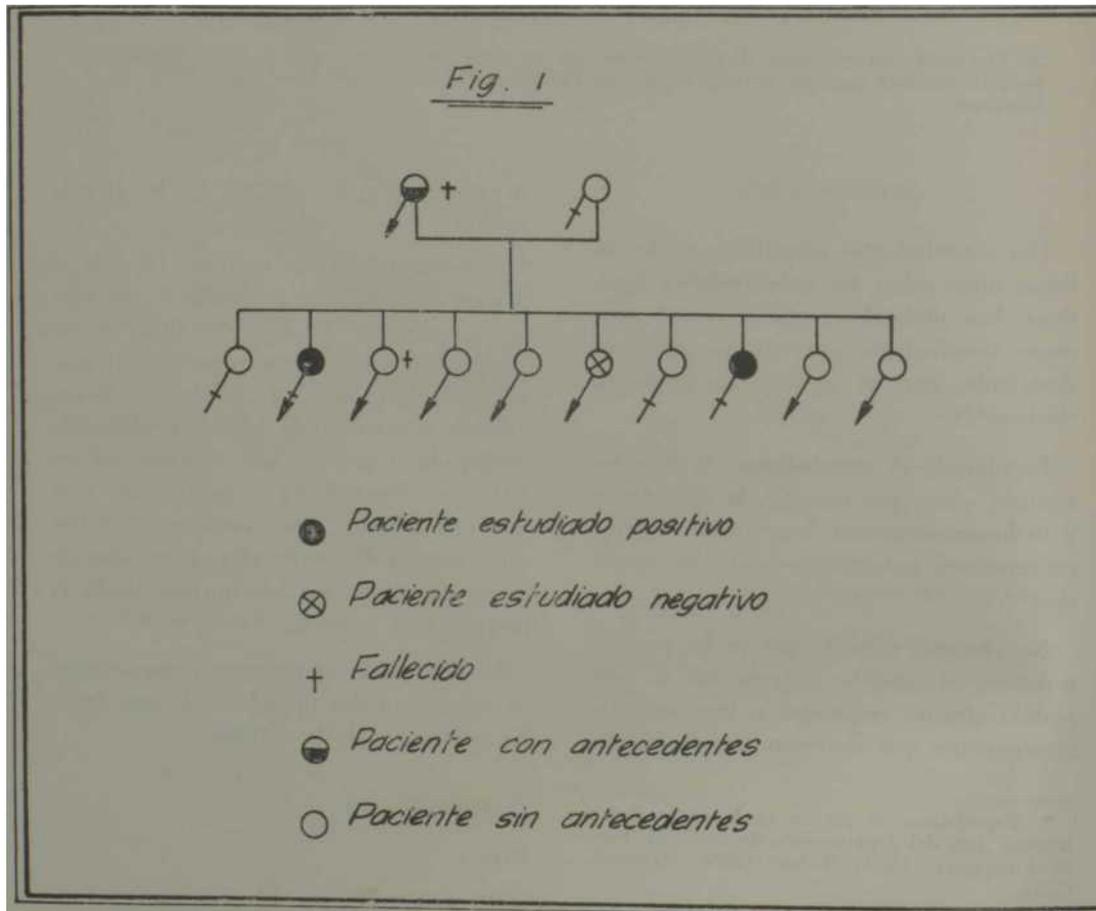
Marcado eretismo cardíaco. S.S. grado II/VI en
2do. EICI: con el 2do. ruido desdoblado en la
base.

Hígado BS: 6to. EICD.

Bí: Se palpa en inspiración profunda, borde
romo, superficie lisa, consistencia firme no do-
lorosa.

Bazo: no palpable.

Area esplénica timpánica.



INVESTIGACIONES EFECTUADAS

Mayo 1969. Hemograma: Hto.: 43%. Hgbl.: 14,1%. Leucocitos: 9650. Diferencial: normal. Glicemia: 95 mg%. Urea: 23 mg%. Coleste: rol: 195 mg%.

Orina: no contiene ni pigmentos, ni sales biliares. Fosfatasa alcalina: 2,26 Uds. Bodansky.

Proteínas totales: 4,69 g%. Albúmina: 2,62 g%. Globulina: 2,07 g%. Bilirrubina total: 4,16 mg%.

Directa: 3,30 mg%. Indirecta: 0,86 mg%.

PFH. Hanger: negativo; Permanyer: negativo. Mac Lagan: 2,3 Uds. Floculación: negativa.

Junio 1969. Orina repetida. Urobilinógeno, contiene: Proteínas totales: 6,45 mg%. Albúmina: 4,00 mg%. Globulina: 2,45 mg%. Fosfatasa alcalina: 3,6 Uds. Bodansky. Bilirrubina total: 3,04 mg%. Directa: 2,16 mg%. Indirecta: 0,88 mg%.

Colecistografía por vía bucal: vesícula de buena concentración y vaciamiento, sin sombras de cálculos en su interior.

Agosto 1969. Bilirrubina total: 6,44 mg%. Directa: 4,28 mg%. Indirecta: 2,16 mg%.

PFH. Permanyer: negativo. Mac Lagan: 2,1 Uds. Floculación: negativa. Transaminasa pirúvica: 18 Uds. Fosfatasa alcalina: 3,97 Uds. Bodansky.

Setiembre 1969. Hemograma. Hto.: 42%. Hgbl.: 13,7%. Leucocitos: 8 100. Diferencial: normal. Plaquetas: 217 000 X mm³. Bilirrubina total: 2,02 mg%. Directa: 1,52 mg%. Indirecta: 0,50 mg%.

Abril 1970. Se realiza laparoscopia: No concluyente, aunque pudiera corresponder a una hepatitis crónica persistente.

Biopsia B-70-2873. Hígado de aspecto normal (Fig. 2).

Mayo 1972. PFH: negativo. Fosfatasa alcalina: 3,70 Uds. Bodansky. Bilirrubina total: 3,04 mg%. Directa: 1,94 mg%. Indirecta: 1,10 mg%. Transaminasa pirúvica: 23 unidades.

Prueba de la bromosulfaleína (5 mg X kg), dosificándose desde los 15 minutos hasta las dos horas (Fig. 3).

Caso 2.

HC 55835. Paciente del sexo femenino de 21 años de edad.

A los 18 años le diagnosticaron "hepatitis" con tratamiento domiciliario. En otras oportunidades al concurrir a consulta médica le informaron tenía los "ojos amarillos".

En ocasiones presenta astenia con manifestaciones dolorosas en hipocondrio derecho, así como dispepsias.

APP: lo señalado.

APF: (ver Fig. 1).

Al examen físico como datos de interés: Paciente sin alteraciones físicas evidentes, excepto unas uñas aplanadas. Sus mucosas son de aspecto normal.

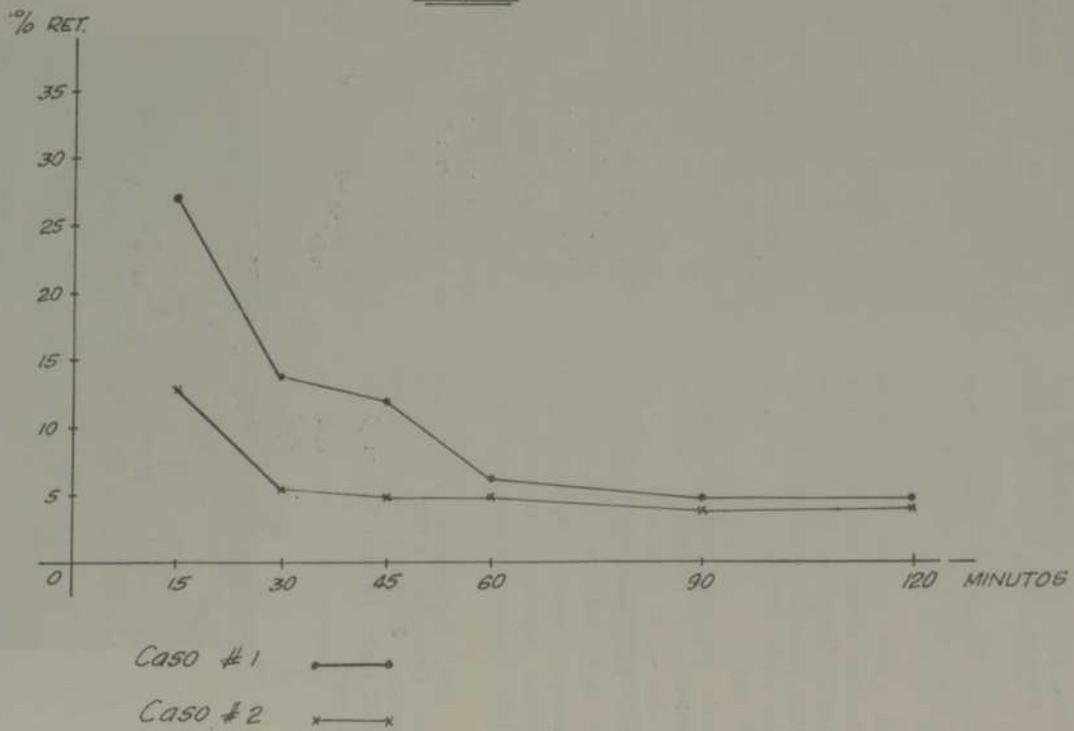
El hígado BS en 6to. FICD y el inferior no rebasa.

No hay esplenomegalia ni adenomegalias.



Fig. 2

Fig. 3



INVESTIGACIONES REALIZADAS

PFH: negativas.

Bilirrubina total: 1,72 mg%. Directa: 1,52 mg%. Indirecta: 0,22 mg%. Fosfatasa alcalina 3,9 Uds. Bodansky. Transaminasa pirúvica: 23 Uds. Proteínas totales: 6,95 g%. Albúmina: 5,00 g%. Globulina: 95 g%.

Prueba de la bromosulfaleína (5 mg X kg) con igual dosificación que el caso anterior (ver Fig. 3).

Laparoscopia: Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínico Quirúrgico de Matanzas.

Conclusión: hígado de aspecto normal.

DISCUSION

Estamos en presencia de dos pacientes cuyos cuadros clínicos y humorales concuerdan con lo señalado por *Feldmann y col.*,* al referirse al diagnóstico del Síndrome de Rotor: "elevación de la bilirrubina total del suero con predominio de la bilirrubina conjugada; retención de bromosulfaleína sin modificación secundaria del porcentaje de depuración del colorante; transaminasa y fosfatasa alcalina normales y reacciones de floculación negativas; hígado de color y aspecto normal a la laparoscopia; ausencia de anemia; porcentaje normal de los reticulocitos y valor normal del hierro sérico".

De las comunicaciones reportadas previamente, que hemos podido revisar,^{4,20,22,28,4,25,27} en una sola se ha estudiado una familia,²⁴ presentando dichos autores tres pacientes portadores de la afección de 23 familiares estudiados. Por nuestra parte sólo llegamos a estudiar a tres miembros de la familia obteniendo dos positivos. En el padre el diagnóstico es sospechable.

En lo que respecta al tipo de herencia no hay criterios unánimes. Para *Pereira Lima y col.*,^{2*} ambos tipos autosómicos, dominantes y recesivos, serían posibles.

5. *Sherlock*,³ sin negar la transmisión por un gen dominante, plantea la forma recesiva. En su revisión *Darnis*² señala un carácter

dominante e igual criterio sustenta *Arias*.^{11'} A pesar de presentar una familia con esta afección, *Peck y col.*²⁰ indican la posibilidad de casos esporádicos.

El metabolismo de la bilirrubina se puede estudiar independientemente del origen de la misma y su transporte hasta el hepatocito, en lo que concierne a su captación, conjugación y excreción, incluyendo en este último el transporte intracelular después de la conjugación. Mucho se ha avanzado en los dos aspectos primeros señalados,^{1,2,3,6,7,8,9,16} pero aún persisten grandes lagunas en la tercera etapa, en lo que se refiere a la salida del hepatocito.^{2,3,8}

Nos referiremos básicamente a esta última etapa. Para *Olmos y col.*¹ la bilirrubina una vez conjugada en los microsomas es transportada hasta el polo biliar del hepatocito para ser excretada. Su transporte lo relacionan con los lisosomas y sus fermentos. Por último, el paso a través de la membrana se realiza mediante fermentos ubicados en los *microvillis*, es decir, que es un fenómeno activo.

Señala *Darnis*² que esta etapa es bastante desconocida y que en sí es un proceso bastante diferente de la captación y conjugación, refiriendo en su intervención los mismos elementos ya citados, a los que añade la posibilidad de la presencia de unos transportadores o unas enzimas no bien dilucidadas. *Fleischner y col.*³ se manifiestan en igual sentido aportando que mediante estudios con bilirrubina radiactiva no es posible demostrar la participación de los lisosomas en el proceso normal de excreción, añadiendo que mediante diversas observaciones se ha valorado la posibilidad de que exista más de una vía para la excreción de los aniones orgánicos. No obstante, la naturaleza de estos mecanismos y sus relaciones, son desconocidas.

Anteriormente ya *Sheila Sherlock*¹ había señalado que el defecto es posmic.ro- somal.

El defecto anteriormente mencionado es el que se ha señalado como mecanismo fisiopatológico en la Enfermedad de Rotor, así como en la de Dubin-Johnson.¹ 2rV° Tanto este hecho como otras cuestiones han servido para que algunos autores.^{2,3,4,5} interrelacionen entre sí estas dos afecciones en la que un aspecto diferencial sería la presencia de un pigmento especial en el interior del hepatocito de los pacientes portadores de esta última enfermedad mediante el microscopio de luz.^{3,28,29}

En el paciente estudiado con biopsia la estructura hepática es normal, no habiendo pigmentos como corresponde a los pacientes portadores de la Enfermedad de Rotor.

Otro hecho es el comportamiento frente a la opacificación de la vesícula biliar, la que siendo generalmente imposible en el Dubin-Johnson,^{2,3} tanto por vía endovenosa como bucal, es factible en la Enfermedad de Rotor.

Otros autores niegan categóricamente esta opacificación en la de Dubin-Johnson y la afirman en la de Rotor.^{1,12,26} *Sonarto y col.*²³ presentan un paciente portador de una Enfermedad de Rotor seguido durante varios años, en el cual el estudio practicado a los 8 años permitió una opacificación de la vesícula biliar, pero a los 18 años se necesitó doble dosis y a los 21 fue imposible.

De los casos nuestros a uno se le practicó la colecistografía y la visualización de la vesícula fue correcta, aunque lamentablemente el estudio no pudo ser obtenido.

En cuanto al estudio de la excreción de la bromosulfaleína en los casos reportados con dicha prueba y que nosotros hemos

revisado,^{20,21,22,23,24,27} en todos es señalada la retención a los 45 minutos dando cifras que oscilan entre 23 y 49%, siendo superior a la observada en el Dubin-Johnson a igual tiempo.^{2,27,30}

En nuestros dos casos las cifras a los 45 minutos están por debajo de la señalada anteriormente y al continuar midiendo su retención no se obtiene una elevación secundaria del porcentaje en sangre, cosa ésta bien aclarada como carácter diferencial con el Dubin-Johnson por *Feldman y col.*,⁴ pues otros autores^{1, 2,3} no son explícitos al referirse a la prueba en la Enfermedad de Rotor.

Asimismo, en nuestros dos casos se muestra una horizontalización de la curva después de los 60 minutos, como señalan *Okoliczanyi y col.*,²⁵ lo que se relaciona con un enlentecimiento en la excreción del colorante. Este bromo en sangre correspondería a la forma conjugada del colorante.²

Entre otros datos de los exámenes de laboratorio es de mencionarse la normalidad en las llamadas pruebas funcionales hepáticas y la fosfatasa alcalina, observadas en los casos reportados.^{20,21,22,24,25}

La hiperbilirrubinemia se relaciona con el aumento de la forma conjugada.^{3,4}

Estos tres puntos son bien evidentes en nuestros dos casos.

Las interrelaciones señaladas en párrafos precedentes entre la Enfermedad de Dubin-Johnson y la de Rotor, alcanzan su clímax al publicar *Arias*²⁷ tres pacientes en una misma familia de los cuales uno tenía un *Rotor* y dos un *Dubin-Johnson*, siguiendo a esta comunicación otras similares.

Es posible que ampliando el número de familiares examinados se pueda obtener más luz sobre este hecho.

Desde el punto de vista anatomopatológico se señala por los distintos autores la normalidad de la estructura hepática al emplear el microscopio corriente.^{3*21-22,23,25} Sin embargo, a la microscopía electrónica *Feldmann y col** en uno de sus dos casos reportados, han hallado anomalías mitocondriales pero muy discretas caracterizadas por inclusiones paracristalinas. Asimismo, señalan estos autores la presencia de gránulos pigmentarios localizados alrededor de los canaliculos biliares o próximos al Aparato de Golgi, constituidos por masas claras, globulosas o mamilares rodeadas de una matriz osmófila. Similares observaciones han sido presenciadas en personas normales. Igualmente se han hallado inclusiones citoplasmáticas de aspecto variable.

Okoliczanyi y col.^{2*} también reportan la presencia de gránulos pigmentarios en el interior del hepatocito del caso por ellos estudiado, así como en la mayoría de los casos revisados en la literatura.

El cuadro clínico resulta bastante característico manifestándose desde la infancia o en la pubertad por ictero.² En nuestros dos casos el comienzo de la manifestación fue a los

14 y 18 años, respectivamente. En el primero le dijeron que tenía los ojos amarillos” y en la segunda le fue diagnosticada una hepatitis.

La evolución de estos pacientes es por brotes,->⁴ así tenemos que en nuestro primer caso se le ha diagnosticado como portador de una hepatitis en tres oportunidades y en el segundo al concurrir a la consulta externa en diferentes momentos se le ha señalado que tiene “los ojos amarillos”. Subjetivamente los enfermos presentan durante las crisis molestias en hipocondrio derecho, astenia y náuseas,^{2*3} como las experimentadas por nuestros dos pacientes.

La hepatomegalia no es frecuente y cuando existe es ligera,^{2*3,24} como ocurre en uno de nuestros casos.

Se le ha establecido que la sepsis, ejercicios y el alcohol elevan la tasa de bilirrubina sérica. El mecanismo es desconocido.

En uno de nuestros pacientes sus crisis se relacionan con situaciones de *stress*. En cuanto al pronóstico de esta enfermedad es excelente, señala *Sheila Sherlock, Peck y col.*²⁰ se expresan en igual sentido, reportando un familiar de 70 años.

No existe tratamiento específico para esta afección.²

SUMMARY ■

Vera Acosta, H. et al. *Familial chronic conjugated hyperbilirubinemia without hepatic pigmentation. Rotor's disease.* Rev. Cub. Med. 13: 6, 1974.

Two members of a family with a chronic icteric syndrome which study allowed us to establish that they were bearers of a Rotor's disease are presented. A literature review is made.

RESUME

Vera Acosta, H. et al. *Hyperbilirrubinémie conjuguée chronique familiale sans pigmentation hépatique. Maladie de Rotor. Présentation de 2 su jets d'une même famille.* Rev. Cub. Med. 13: 6, 1974.

On présente deux sujets d'une même famille portant un syndrome ictérique chronique, dont 1 étude nous permet d'établir qu'ils sont porteurs de la Maladie de Rotor. On fait une révision de la littérature á ce propos.

FE3KME

Ajiasec MapaH E., H ip. JleneHue HecaxapHoro jmaÓeTa xaopnponaMHHOM. Coo(3iueHHe 9 CJiy^aeB. Rev Cab Med 13'6, 1974.

ÿpoBOflHTCH nepecMOTp p63yjn>TaT0B nci0JiB30BaHiíH xjiopnponaMna y 9 OOJIBHXX HecaXapHHM HHadeTOM HyBC TBH T6 JIBHHvl K nHTpe3HHy H yCTaHOBJIH— BaeTCH, mto b H6KOTopbx c^yqanx xjiopnponaMim Moset 3aMeHHTB c ojlh- HaKOBHM peucTBieM TaHaT BaconpeciHa npn jieHeHiui HecaxapHoro jmaÓe- Ta ■qyBCTBHTejibHoro k nnTpe3HHy, HesawichMO ot ero 3TnojiorHH, b to speMH Kan b spyriax c^y^anx 3Toro HeB03M0@H0, npiraeM He óhjo bo3moh- hhm oraeTHTt pa3jnрана Meatjiy otieman rpynnaMH, 3a HCKjncraeHiieM MeHBme- ro BpeMeHZ pa3Bimpa 3atiojieBaHHH b c^yqae nepBHX. He OtíHapypseH0 B3a- MOCBH3H Mesjiy cTeneHtK) Ha^aJiBHoro jniype3a n oTBetom Ha JieitapcTBeH- Hoe cpejicTBO. HeoXojihMO óhtb BHHMaTe jibhhmh b OTHomeHim rjiaBHHx oc- JIOXHeHHñ rffilOrjIHKeMHH BBHJiy HX THHeCTK.

BIBLIOGRAFIA

1. —Olmo, A. Coleslasis intrahéptica. Rev Clin Esp 107 : 355-365, 5, 1967.
2. —Darnis, F. Las ictericias por déficit enzimáticos del hígado. Rev Clin Esp 118 : 495- 506, 6, 1970.
3. —Sherlock, Sh. Diseases of the liver and biliary system. 4th. Ed. 2 and Printing, pp. 271-4. Blackwell Scientific Publications. Oxford and Edinburg, 1969.
4. —Feldmann, G. et al. La ultraestructura hepática en las ictericias idiohepática crónicas. Rev Clin Esp 118: 507-514, 6, 1970.
5. —Chevreil, B. Epreuves d'épuration de la BSP. Presse Med 77: 682, 18, 1969.
6. —Gajdos, A. Données récentes sur la biosyn- these normale et pathologique des pigments biliars (I). Presse Med 74 : 2099-2104. 41. 1966.
- 7—Gajdos, A. Données récentes sur la biosyn- these normale et pathologique des pigments biliars (II). Presse Med 74: 2155-2166, 42, 1966.
8. —Fleischner, G., I. M. Arias. Recent ad- vances in bilirubin formation, metabolism and excretion. Am J Med 49: 576-589, 5, 1970.
9. —Levi, A. J. et al. Deficiency of hepatic organic anion- bindig protein, impaired or- ganic anión uptake by liver and physiologic jaundice in newborn monkevs. New En» J Med 283: 1136-1139, 21, 1970.
10. —Rodes, J. et al. Metabolismo de la bromosulfaleína (BSF) en la Enfermedad de Dubin-Johnson. Rev Clin Esp 115- 125- 131, 2, 1969.
11. —Rodes, J. et al. El clearance hepático de la bromosulfaleína (BSF) en la cirrosis. Rev Clin Esp 11: 303-314, 3, 1968.
12. Zimmerman, H. J. Diagnóstico diferencial de las ictericias. Clin Med North Am pp. 1422, Nov. 1968. E. R. Instituto del Libro, La Habana. 1970.
13. —Bar retí, P. V. D. et al. Bilirubin tumover studies in normal and pathologie State using bilirubin. 14C. Ann Intern Med 68: 355-377, 2, 1968.
14. —Thompson. R. P. H. Recent advances in jaundice. Physiology. Br Med J : 225- 233, 5690, 1970.
15. —Chevreil, B. et al. Pente d'épuration ascendente de la BSP. Signification diagnostique et nhysiopatholoque. Presse Med 77; 1935- 1938, 52. 1969.
16. —Arias, I. M. Hepatic asnects of bilirubin metabolism. Ann Rev Med 17 : 257-274, 1966.
17. —Schoenlied, L. J. et al. Studies of sulfobromophthalein sodium (BSP) metabolism man. I in normal subiects and patients with henatic disease. J Clin Invest 43: 1409-1418. 7, 1964.
18. —Rotor, A. B. et al. Familial non hemolytic jaundice with direr van don Bergh reac- tion. Acta Med Phillipina 57: 37, 1948. (Cit. por 2, Darnis, F.).
19. —Sherlock, Sh. Biliarv secretory failure in man the problems of cholestasis. Ann In- tern Med 65: 397-408, 3, 1966.
20. —Peck, O. C. et al. Familial jaundice with free and conjugated bilirubin in the serum and without liver pigmentation. Gastroen- terology 39 : 625-627, 5, 1960.
- 21* Kasza, L. et al. Hipemilirubinemie crónica cubiliru'ina conjugatá ín ser si structurá hepatica normatá itip Rotor). Med Interna (Bucur) 14: 993-997, 8, 1962.
22. Purush, J. G. et al. Chronic idiopat V jaundice with normal liver histology. Ar i Intm Med 109: 302-309, 3, 1962.
23. — Soriano, M., F. Brogge Guerra. Síndrome de Rotor. Rev Esp Enferm Apar Dig 23 ■ 455-468, 4, 1964.
24. —Pereira Lima, J. P. et al. Hereditary non- hemolytic conjugated hiperbilirubinemia without abnormal liver cell pigmentation. A family study. Am J Med 40 : 628- 633 4, 1966.
25. —Okolicsanyi, L. et al. Elude clinique et ultrastructurale d'un cas Syndrome de Rotor. Rev Int Hepat 19 : 393-406, 6, 1969.
26. — Dubin, I. N. Rotor's Syndrome and chro- nic idiopatic jaundice. Arch Intem Med 110: 823-824, 6, 1962.

nnnh Y ' ^ ? of chronic familial non-hemolitic jaundice with conjugated bilirubin m the serum with and without A m T M Í p_{igment in} the úver cells. Am J Med 31: 510-558, 4, 1961.

²⁸~K^o ¿^{te}ryj' _{1p}Enfe, TMeda¹¹ de Dubin-Johnson. Clin Esp 115: 117-

- 124, 2, 1969.
- 29 —*Braguero, M. et al.* Consideraciones acerca de la naturaleza del pigmento de la Enfer. ^{TM^{sd}*} Dubm-Johnson. *Rev Clin Esp* 117: 151-156, 2, 1970.
10. —*Hermán, J. p. et al.* Constitutional hyper-

bilirubinemia with unconjugated bilirubin in the serum and pigment deposition in

1964

D^g DÍ^S 9: 160¹⁶⁹ 2>