

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Depósito Legal M. 56 - 1958.

Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13. MADRID. Teléfono 22 18 29

TOMO LXXIV

30 DE SEPTIEMBRE DE 1959

NUMERO 6

REVISIONES DE CONJUNTO

LAS ICTERICIAS CRÓNICAS NO HEMOLÍTICAS (*)

J. C. DE OYA.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Clínica de la Concepción. Escuela de Postgrauados.

Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.
Madrid.

He escogido el tema "Las ictericias crónicas no hemolíticas" para hablarles hoy, porque, aparte de ser un problema lleno de actualidad, es un bello ejemplo de la evolución de la Patología Médica en el momento actual, mostrando cómo a partir de conceptos vagos o erróneos en gran parte, sostenidos durante muchos años, se ha llegado en estos últimos tiempos no sólo a un conocimiento más profundo y perfecto de estos estados, sino, y éste es sin duda el aspecto más saliente del problema, cómo estas enfermedades, a la luz de los nuevos conocimientos, abrieron nuevos horizontes en la fisiopatología del hígado, que han contribuido a esclarecer los mecanismos de la eliminación de los pigmentos biliares por el hígado y, al tiempo, la patogenia de algunas formas de ictericia.

Fueron GILBERT y colaboradores, en 1907, los que describieron la colema simple familiar y la ictericia simple crónica o intermitente. Pero las descripciones de GILBERT, en gran parte certeras, cayeron en desuso, sin duda por ampliarse y deformarse de manera progresiva su contenido. Los "colemáticos" entraron en ese edificio falso de la "pequeña insuficiencia hepática" de Noel-Fissinger y Walter, del "hepatismo" de Glenard, etc., que ha parasitado la clínica durante tantos años. Sin duda por esto, lo que había de auténtico en las descripciones de GILBERT, las ictericias crónicas, a veces familiares, de curso benigno y forma de evolución con ictericia permanente o por brotes con períodos libres de síntomas, ha

sido redescrito posteriormente con nombres distintos por muchos autores.

Así, en 1918, HIJMANS VAN DEN BERGH llama "hiperbilirrubinemia fisiológica" a la ictericia que aparece en sujetos jóvenes aparentemente sanos. Más tarde, COMFORT y colaboradores piensan que estos estados de ictericia no producidos por obstrucción biliar ni por hemólisis son debidos a una "disfunción hepática constitucional" —término que ha prevalecido especialmente en la literatura anglosajona hasta el momento actual—. MEULENGRACHT describe, en 1939, bajo el título de "Icterus intermittens juvenilis" la forma de ictericia que cursa por paroxismos con períodos anictéricos, ya señalada por GILBERT.

Finalmente, DAMESHECK y SINGER, en el 41, y NILS ALWALL, en el 46, señalan las otras formas crónicas como "ictericia familiar no hemolítica" o "hiperbilirrubinemia hereditaria no hemolítica", respectivamente, a pesar de que la hipercolema es siempre por bilirrubina de reacción indirecta en la prueba de Hijmans van den Bergh.

Esta confusión de la literatura de estos últimos años se ha aclarado en el momento actual: todas las formas sucesivamente descritas por VAN DEN BERGH, COMFORT, MEULENGRACHT, etc., son la misma enfermedad de Gilbert, que, adelantémoslo ya, corresponde a una alteración enzimática probablemente congénita de la intervención del hígado en el metabolismo de los pigmentos biliares.

Pero al lado de estas formas, algunos autores REICHMAN y DAVIES, HOLT), recientemente, han señalado cuadros de hiperbilirrubinemia, de reacción indirecta, consecutivos a hepatitis por virus, en los que las biopsias del hígado no permiten descubrir alteraciones histológicas hepáticas. Son formas de ictericia, de evolución benigna, pero a veces de duración indefinida, que plantean la posibilidad de que puedan existir formas adquiridas de la enfermedad de Gilbert. HOLT va tan lejos en este sentido que llega a afirmar que todos los casos de enfermedad de Gilbert son posthepatitis.

La enfermedad de Gilbert afecta a ambos sexos, no tiene predilección racial, se transmite por herencia, posiblemente dominante, y se presenta quizás con mayor incidencia en los adultos jóvenes, aunque pue-

(*) Tomado de las notas de una conferencia pronunciada en el curso sobre "Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del aparato digestivo", organizado por el doctor ARIAS VALLEJO. Madrid, 1959.

de aparecer en todas las edades. Evoluciona con ictericia de forma crónica constante o por brotes intermitentes, con desaparición total o parcial de la ictericia entre las crisis; los brotes frecuentemente se relacionan con emociones, fatiga excesiva, infecciones intercurrentes, alteraciones gastrointestinales o excesos alcohólicos. Aparte de esto, el cuadro clínico es muy monótono: sólo tienen astenia y fatiga, que se exacerbaban durante las crisis.

La hipercolemia es de reacción indirecta, y la directa es normal o puede estar moderadamente aumentada —rara vez por encima de 1 miligramo por 100 c. c.—. Las pruebas de función hepática son normales, sólo ocasionalmente alguna prueba de flocculación puede ser transitoriamente positiva. Las biopsias del hígado no revelan fibrosis ni alteraciones celulares ni depósito de pigmento.

No hay nunca indicios de que exista hemólisis: el urobilinógeno fecal y urinario no están aumentados; no hay reticulocitosis en sangre periférica, la médula ósea no tiene hiperplasia eritroblástica, los hematíes son normales y tienen resistencia osmótica, también normal, y, finalmente, las pruebas de Coombs, directa e indirecta, son negativas.

Solamente estos enfermos tienen un retraso en la eliminación de la bilirrubina inyectada por vía intravenosa, según la antigua prueba de V. Bergmann y Eilbot, test que adquiere una nueva significación en el momento actual, según después veremos.

Por consiguiente, en estos enfermos no existen pruebas de que su ictericia se deba a afectación hepatocelular ni a obstrucción de las vías biliares ni a proceso hemolítico.

Pero antes de seguir adelante y adentrarnos en su patogenia y en sus relaciones con otros procesos, queremos destacar que recientemente (en 1954) se ha añadido a este grupo de ictericias crónicas no hemolíticas una nueva enfermedad descrita casi simultáneamente por DUBIN y JOHNSON, y por SPRINZ y NELSON como resultado del estudio de las biopsias hepáticas en sujetos con ictericia. Es una ictericia también de curso crónico o por brotes de exacerbación intermitentes no hemolítica, con un pigmento especial en las células hepáticas, que tiene clínicamente muchos puntos de contacto con la enfermedad de Gilbert en cuanto a síntomas, evolución, buen pronóstico, pero cuyo mecanismo de producción es totalmente distinto.

La enfermedad de Dubin-Johnson no es demasiado frecuente, pero su incidencia va aumentando progresivamente, sobre todo desde que se prodiga más la biopsia hepática en las formas leves de ictericia crónica o intermitente. Nosotros, con AGUIRRE y RAMÍREZ GUEDES, publicamos recientemente el segundo caso observado en nuestra Institución, y en una comunicación personal del doctor DUBIN se señala su aparición en otros muchos países europeos, en el Japón, en África, etc.

Tiene un comienzo lento e insidioso, pero también puede ser brusco, después de esfuerzos, "stress", durante el embarazo, infecciones (tifoidea, escarlatina) y después de operaciones o de emociones. Cursa con pocos síntomas: debilidad, astenia, cansancio, anorexia, náuseas y a veces vómitos. Muchos tienen un curso totalmente asintomático. La exploración, aparte de la ictericia, sólo descubre dolor más o menos intenso en el hipocondrio derecho; nunca tienen aumento del bazo.

Un hecho importante que les diferencia de la enfermedad de Gilbert es que la hiperbilirrubinemia es principalmente por bilirrubina de reacción directa;

así, para una colema total, generalmente entre 4 ó 10 miligramos por 100 c. c. —ocasionalmente más elevada, hasta 15-20 miligramos—, el 60 por 100 suele ser de reacción directa.

Al ser hipercolemia de reacción directa tienen coluria (otro rasgo diferencial con la enfermedad de Gilbert, que nunca tienen orinas oscuras).

Presentan alteraciones muy características de las pruebas funcionales: la reacción de Hanger suele ser positiva (++++) —hecho difícil de interpretar—; a veces también la reacción de McLagan es positiva, pero las demás pruebas de flocculación, la colinesterasa, la fosfatasa, el espectro electroforético de las proteínas del plasma, etc., son siempre negativas.

Al lado del Hanger positivo, muchos enfermos tienen retención en la prueba de eliminación de la bromosulfaleína, y en la colecistografía no se suele visualizar la vesícula ni las vías biliares.

Retienen, pues, la bilirrubina directa, no eliminan los colorantes y los contrastes radiológicos, a pesar de que no tiene obstrucción de las vías biliares intra o extra hepáticas.

El hígado de estos enfermos presenta una coloración negruzca especial, que puede ser reconocida en la laparoscopia; por esto, BYNUM ha propuesto se llame a esta enfermedad "ictericia mavrohepática" (con hígado negro). Esto se debe al depósito de un pigmento en las células parenquimatosas con disposición centrolobular preferente. La constitución de este pigmento y el mecanismo por el que se deposita en las células hepáticas no son bien conocidos todavía, pero por sus características histoquímicas se piensa sea del grupo de las lipofucsinas, quizás una lipofucsina anormal que se depositaría como expresión de la alteración metabólica de la célula hepática (DUBIN y JOHNSON, HAMPERL).

Después de esta breve descripción de las dos formas de ictericia crónica no hemolítica más importantes, podrán ustedes ver que tienen entre sí grandes analogías clínicas en cuanto a síntomas, formas de evolución y buen pronóstico, y que sólo se diferencian en que la hipercolemia en el Dubin-Johnson es de reacción directa con coluria, en tanto que en la enfermedad de Gilbert es bilirrubina de reacción indirecta, aparte de esa curiosa limitación para la excreción de determinados colorantes que presentan muchos casos de Dubin Johnson.

Podemos tomar como punto de partida para penetrar más profundamente en el conocimiento de estos procesos ese aspecto central que distingue de primera intención a estas dos enfermedades: la diferencia del tipo de pigmento biliar que aumenta en el plasma.

Como ustedes recordarán, la bilirrubina, de reacción directa e indirecta, tiene cualidades y comportamiento fisiopatológico sumamente diferente. Así, muy brevemente, la bilirrubina de reacción directa: es soluble en el agua, insoluble en el cloroformo, no tiene afinidad por el tejido cerebral, aparece en la bilis y en la orina, aumenta en el plasma en las ictericias obstructivas y no en las ictericias hemolíticas. La bilirrubina de reacción indirecta: es insoluble en el agua, soluble en el cloroformo, no aparece en la bilis ni en la orina, tiene afinidad por el tejido nervioso, aumenta en las ictericias hemolíticas y no en las obstructivas.

Ha sido siempre difícil explicar el por qué de estas propiedades tan distintas, y se ha pensado que la bilirrubina indirecta estaría ligada a las proteínas del plasma o sería un complejo con una globi-

na, o incluso si serían dos pigmentos diferentes (NAJJAR), etc. En el momento actual sabemos que esto no es cierto. KLATSIN y BUNGARS han podido demostrar por electroforesis en papel de estos pigmentos, que tanto el de reacción directa como el de indirecta están ligados a las proteínas del plasma, y por una serie de importantes trabajos de COLE, LATHE, BILLINGS y SCHMID se ha llegado al conocimiento de que la bilirrubina directa es un producto de la conjugación del ácido glucurónico con la bilirrubina.

Por cromatografía con kieselgur y siliconas, y con butanol y cloroformo, como solventes, COLE y LATHE han demostrado que en realidad hay 3 pigmentos en el plasma: primero, la bilirrubina; segundo, el llamado pigmento I, y tercero, el pigmento II. El pigmento I es un monoglucurónido de la bilirrubina, y el pigmento II es un diglucurónido. Estos dos últimos pigmentos son sumamente inestables, y por esto sólo han podido ser aislados con estas nuevas técnicas. La conjugación del ácido glucurónico con la bilirrubina se hace a partir de un compuesto, el difosfato de uridin, ácido glucurónico, que actúa como dador de ácido glucurónico, y a través de un fermento, la glucuronil transferasa (LATHE y SCHMID), que se puede aislar por ultracentrifugación diferencial de la fracción mitocondrial de las células hepáticas. Así, pues, la directización de la bilirrubina es un proceso de conjugación con el ácido glucurónico, que le confiere a este pigmento —al que ya se llama “bilirrubina conjugada”, en oposición a “bilirrubina” o “bilirrubina no conjugada” a la de reacción indirecta— sus propiedades de solubilidad en el agua, posibilidad de eliminarse por la bilis, aparecer en la orina si su nivel aumenta en sangre y dar la reacción directa frente al reactivo de van den Bergh sin necesidad de añadir el alcohol ácido que sólo actuaría como solubilizante.

Recientemente, LONDON y ARIAS han señalado que los hígados de sujetos con enfermedad de Gilbert carecen de la capacidad de conjugar la bilirrubina, porque no tienen en concentración suficiente el fermento glucuronil transferasa. Pero, además, los homogenados de estos hígados tampoco pueden formar compuestos glucurónidos —que es uno de los llamados mecanismos de “detoxicación” del hígado— con el mentol, los salicilatos, el ortofenol o los derivados de la cortisona.

Así, la enfermedad de Gilbert la concebimos como expresión de una incapacidad congénita, más o menos completa, para directizar o, mejor expresado, para conjugar la bilirrubina. Ahora sabemos que esta conjugación es el primer paso indispensable para que la bilirrubina pueda ser eliminada por la célula hepática al capilar biliar, y, por esto, al faltar esta etapa en la enfermedad de Gilbert, la bilirrubina no conjugada —indirecta— se acumula en el plasma.

A la luz de estos nuevos conocimientos, la olvidada enfermedad de Gilbert ha cobrado súbitamente gran actualidad, y de manera especial se ha podido ir viendo cómo tiene relaciones estrechas con otros procesos importantes.

En primer término, CRIGLER y NAJJAR han descrito, en 1952, un grave cuadro, casi siempre letal, de ictericia, en niños con trastornos neurológicos (KERN-ICTERUS). Se transmite recesivamente, y tiene la peculiaridad de que la bilis de estos niños es prácticamente incolora y no contiene bilirrubina conjugada. La hipercolemia es, como en el Gilbert, por bilirrubina no conjugada, indirecta, y cuando su nivel asciende alrededor de los 30 miligramos por 100 centímetros cúbicos es cuando pueden aparecer las le-

siones neurológicas, por la afinidad por el tejido cerebral de este pigmento, que es directamente tóxico e interfiere la respiración de las células nerviosas.

Similar a este cuadro clínico es el que experimentalmente han podido obtener en razas mutantes homozigóticas de ratas, primero GUNN, y después MALLORY y LEWENSTEIN y otros. Tienen ictericia con bilis incolora sin bilirrubina conjugada. Recientemente, SCHMID ha demostrado cómo estas ratas, si se les inyecta bilirrubina por vía intravenosa, aumenta en el plasma, pero su eliminación simultánea no se incrementa en la bilis. (Igual a lo que sucede en los enfermos de Gilbert en la prueba de Bergmann-Eiblott.) En cambio, si lo que se les inyecta es bilirrubina conjugada (bilirubin-glucurónido), su aumento en el plasma es muy pequeño y, por el contrario, en la bilis su eliminación es hasta 100 veces mayor que cuando se inyecta sólo bilirrubina. Esto demuestra que los hígados de estas ratas, en los que, al igual que en los de los niños con enfermedad de Crigler y Najjar tienen ausencia total de glucuronil transferasa, el trastorno de la eliminación de la bilirrubina radica solamente en la primera fase, la de conjugación de la bilirrubina, en tanto que la eliminación ulterior de este pigmento —si se inyecta ya conjugado— no está alterada.

Finalmente, en estos últimos años también la ictericia fisiológica del recién nacido se interpreta de manera distinta. LATHE, COLE y BILLINS señalaron que el hígado del recién nacido tiene una capacidad para eliminar la bilirrubina mucho menor que el del adulto. La eficiencia viene a ser sólo de 1-2 por 100 con respecto a la del adulto, y esta incapacidad se debería a la falta de maduración del sistema de conjugación con el ácido glucurónico. BOND y FELTER, BROWN y ZUELZER han encontrado que el hígado de niños recién nacidos a término tiene disminución de la actividad glucuronil transferasa, y BROWN y ZUELZER han hecho una importante aportación a este problema. Los hígados de embriones de cobayas a mitad de gestación no tienen actividad glucuronil transferasa; a término tienen 1/5 de la de los hígados de cobayas adultos, y hasta quince o veinte días después del nacimiento no alcanzan el mismo nivel que los adultos. Es decir, la “maduración” del sistema (o la desaparición de factores “anti”) no está a “punto” en el momento de nacer, y a esta incapacidad de conjugación de la bilirrubina se achaca en el momento actual la ictericia transitoria de los recién nacidos.

Estas experiencias de BROWN y ZUELZER tienen especial significación, además, en relación con otra vertiente de este capítulo. Me refiero a la hiperbilirrubinemia de los recién nacidos con o sin ictericia nuclear, especialmente frecuente en los prematuros, en los que no existe hemólisis y no son, por tanto, formas de eritroblastosis fetal. Estos cuadros, muy señalados por AIDIN, CROSSE, MCLEAN, BROWN, FORFAR, etc., muestran que cuanto más prematuros son los niños, mayor puede ser la hiperbilirrubinemia y la posibilidad de que surja la ictericia nuclear.

Si la hipercolemia asciende alrededor de los 30 miligramos por 100 c. c. se aconseja hacer exanguinotransfusiones (FORFAR), con lo que se extraen cantidades suficientes de bilirrubina y se da tiempo a que el hígado desarrolle la capacidad de conjugar la bilirrubina.

En suma, después de esta rápida exposición de la enfermedad de Gilbert y de los síndromes que pueden relacionarse con ella, podemos entrever todo un nuevo capítulo de la patología de las ictericias no he-

molíticas con hipercoleolemia por bilirrubina no conjugada, muy posiblemente expresión de alteraciones del sistema glucuronil transferasa.

Así podríamos esquematizar de la siguiente forma:

ALTERACIONES DEL SISTEMA GLUCURONIL TRANSFERASA.

A) Alteraciones congénitas.

1.º Alteraciones postnatales:

Ictericia "fisiológica" del recién nacido; ictericia no hemolítica, con o sin ictericia nuclear, de los prematuros.

2.º Ausencia:

Enfermedad de Crigler y Najjar.
Ratas de Gunn.

3.º Disminución más o menos intensa:

Enfermedad de Gilbert.

B) Alteraciones adquiridas.

1.º Hiperbilirrubinemia no conjugada posthepatitis (HOLT, REICHMAN y DAWIS).

2.º ¿Otras?

En cuanto a la enfermedad de Dubin y Johnson, el problema es muy distinto. Aquí la capacidad para conjugar la bilirrubina es normal, pero la eliminación de la bilirrubina una vez conjugada está alterada, y por esto aumenta en el plasma. Esto ha mostrado que la eliminación de los pigmentos es un proceso más complejo, y que, por de pronto, existen dos fases: primera, conjugación de la bilirrubina, y segunda, excreción por la célula hepática al capilar biliar. Como en la enfermedad de Dubin-Johnson, existe, además, una alteración en la eliminación de la bromosulfaleína y de los contrastes radiológicos, todo hace pensar que la segunda fase de excreción del pigmento sea de naturaleza enzimática y que abarque simultáneamente a la eliminación de esas otras sustancias.

Nosotros creemos que la célula hepática debe tener a este respecto una analogía funcional muy estrecha con la célula de los tubos renales, en el sentido que el transporte de los materiales de un polo a otro de la célula sea un proceso activo, enzimático y capaz, por tanto, de sufrir bloqueos o interferencias competitivas.

Así, INGELFINGER ha encontrado competición en la eliminación simultánea de los dehidrocolatos y de la bromosulfaleína; también se ha señalado entre la bilirrubina y las sales biliares, y entre la bilirrubina y la bromosulfaleína (BRAUER), que pueden tener la misma significación que el bloqueo de la eliminación

de la penicilina por la caronamida o de los salicilatos por el benzoato o el ácido paraaminobenzoico en el tubo renal.

Con esto es difícil situar nosológicamente todavía a la enfermedad de Dubin-Johnson, por lo menos a la altura de nuestros conocimientos sobre su patogenia. Muchos —POPPER, HOFFBAUER, etc.— todavía no la incluyen entre las ictericias por obstrucción intrahepática entre las "colestasis primarias intrahepáticas". Pero es indudable que dentro de este grupo existen formas de ictericia en las que no es posible histológicamente explicar el por qué de la retención del pigmento biliar. No existe alteración del patrón celular, no hay edema ni obstrucción en los capilares biliares ni en los colangiolos. Se habla entonces de albuminocolia, de espesamiento de la bilis con formación de tapones, de aumento de la reabsorción de agua y de sales a nivel de los segmentos de Hering, etc.

Pero timidamente se apunta la posibilidad de que alguna de estas formas de ictericia sin substrato anatómico en las vías biliares intrahepáticas pueden ser similares a la enfermedad de Dubin-Johnson, es decir, serían trastornos de la excreción de la bilis a través de la célula hepática. Aquí podría quizás incluirse —con grandes reservas por el momento!— la ictericia por la cloropromazina (largactil), que si bien en algunos casos se acompaña de fenómenos de idiosincrasia a la droga e histológicamente existe infiltración pericolangítica con eosinofilia, etc. (la colangiolitis alérgica), en otros aparece sin la menor alteración estructural.

Igualmente la ictericia por administración de esteroides anabolizantes (metiltestosterona, noretandrona) podría corresponder a una inhibición temporal de esos sistemas enzimáticos de transporte en la excreción del pigmento.

El desarrollo ulterior de este problema, sólo iniciado en la actualidad, nos permitirá completar nuestros conocimientos sobre la génesis de este tipo de ictericia y posiblemente de otros estados quizás afines a la enfermedad de Dubin-Johnson.

Pero por de pronto, como les decía al principio, es indudable que, tanto la enfermedad de Gilbert como la de Dubin-Johnson, "dos experiencias espontáneas de la naturaleza", nos han abierto nuevas perspectivas en la fisiopatología de la eliminación de pigmentos biliares, que podemos sintetizar en estas grandes etapas:

