

Síndrome de Gilbert

Vicente Díez, J.I.**; Robles Agudo, F*.; Beltrán de la Ascensión, M.***; Sanz Segovia, F. y López Arrieta, J.M.*

*Geriatra. Hospital de Cantoblanco. Madrid. **Medicina de Familia y Comunitaria. Área V. Madrid.

***Instituto Universitario de Investigación Gerontológica y Metabólica en el Hospital de la Princesa. Madrid.

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente de 89 años con disnea e ictericia. Se procedió al estudio de esta última hasta llegar al diagnóstico final de síndrome de Gilbert. El objetivo era filiar el origen de la ictericia en un paciente anciano, descartando para ello todas las posibles causas. El diagnóstico se confirmó con la realización del test del ayuno y de la prueba de la rifampicina.

Palabras clave

Ictericia. Hiperbilirrubinemia. Anciano. Síndrome de Gilbert.

Gilbert's syndrome

ABSTRACT

We present the case of an 89 year old patient who presents dyspnea and jaundice. This jaundice was studied until the final diagnosis of Gilbert's syndrome was reached. The objective was to identify the origin of the jaundice in an elderly patient, discarding the possible causes of it. In addition, once this syndrome was suspected, it was verified by performing the fasting test and the test with rifampicin.

Key words

Hyperbilirubinemia. Jaundice. Elderly. Gilbert's syndrome.

INTRODUCCIÓN

La bilirrubina se forma a partir de la descomposición del grupo hem¹. La concentración plasmática de bilirrubina no conjugada viene determinada por: a) la velocidad con que la bilirrubina recién producida penetra en el plasma, y b) la velocidad con que es captada por el hígado². La valoración de ambos empleos permite clasificar a los pacientes en aquellos con una tasa elevada de producción de bilirrubina, como ocurre por ejemplo en la hemólisis; aquellos con una reducción en la depuración de bili-

rrubina, como por ejemplo en el síndrome de Gilbert, y finalmente aquellos en los que intervienen los dos mecanismos.

Se han descrito tres trastornos hereditarios familiares caracterizados por diferentes grados de hiperbilirrubinemia no conjugada (tabla 1). El más frecuente de estos trastornos es el síndrome de Gilbert, cuya prevalencia se estima entre el 3% en unas series^{3,4} y el 8% en otras^{2,4}. Desde la comunicación original de Gilbert en 1907⁵, ha ido en aumento la frecuencia con que se identifica este trastorno, benigno pero crónico, caracterizado por hiperbilirrubinemia no conjugada persistente, que debemos tener presente en el diagnóstico diferencial de la ictericia y ante el hallazgo analítico casual de hiperbilirrubinemia indirecta⁴.

Este síndrome se caracteriza por una hiperbilirrubinemia no conjugada leve, valores normales del resto de las pruebas hepáticas e histología hepática normal, además de un ligero incremento del pigmento lipofuscina en algunos pacientes. Las concentraciones de bilirrubina sérica suelen ser menores de 3 mg/dl, aunque son frecuentes valores más elevados o también más bajos. La diferencia entre los casos leves de síndrome de Gilbert y un estado normal con frecuencia son difíciles de determinar. La concentración de bilirrubina puede fluctuar mucho en un mismo individuo, y al menos el 25% de los pacientes presenta valores temporalmente normales durante un seguimiento prolongado. Los valores más elevados se observan en situaciones de estrés, fatiga, consumo de alcohol, reducción de la ingesta calórica y enfermedades intercurrentes, mientras que los más bajos se producen con el aumento de la ingesta calórica o la administración de inductores enzimáticos⁶.

En general, el diagnóstico de este trastorno, benigno pero no infrecuente, se realiza por exclusión. La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos y con frecuencia se diagnostican tras el hallazgo de una hiperbilirrubinemia no conjugada en un análisis de rutina. La ictericia suele ser intermitente y puede intensificarse, como se acaba de comentar, con el ayuno prolongado, intervenciones quirúrgicas, fiebre o infecciones, esfuerzo físico o ingestión de alcohol². La magnitud de los cambios

Correspondencia: Dr. J.I. Vicente Díez. Calanda, 3, 1.º C. 28043 Madrid.

Recibido el 17-6-02; aceptado el 9-10-02.

de la concentración plasmática de bilirrubina inducida por las pruebas de provocación, como el ayuno de 48 h, el test de la rifampicina o la administración intravenosa de ácido nicotínico, se ha descrito como una ayuda para distinguir a los pacientes con síndrome de Gilbert de los individuos sin esta afección⁴.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 89 años remitido al Servicio de Geriátrica desde el Servicio de Urgencias por aumento de disnea. Entre los antecedentes personales destacaba la ausencia de alergias medicamentosas conocidas; ser ex fumador con criterios clínicos de bronquitis crónica; hipertensión arterial (HTA); arritmia de tipo fibrilación auricular crónica, e insuficiencia cardíaca. Presentaba, además, coledocistitis y serología positiva para virus B. A lo largo de la vida del paciente su familia reconoce episodios de ictericia descritos como autolimitados, asintomáticos y no estudiados. Se observa anemia megaloblástica resuelta, en tratamiento con vitamina B₁₂, y ácido fólico desde hace 6 meses.

En situación funcional, la clínica pone de manifiesto disnea de grado II de la New York Heart Association (NYHA). En cuanto a la situación física, presenta un índice de Barthel de 80/100, y es dependiente para el baño. En lo referente a la salud mental, se practica un test de Pfeiffer, con tres errores/10. Socialmente, es viudo, con buen apoyo familiar, en particular de su hijo, cuidador principal.

En la anamnesis refiere disnea de mínimos esfuerzos, ortopnea de dos almohadas, tos con expectoración blanquecina y edemas de 2-3 semanas de evolución. No se aprecia fiebre, dolor torácico ni abdominal. No hay náuseas, vómitos ni alteraciones del ritmo intestinal.

En la exploración física se encuentra afebril, con presión arterial de 140/70 mmHg y taquipnea a 28 respiraciones/min; consciente y desorientado en el tiempo; delgado, bien hidratado y perfundido, con ictericia cutaneomucosa. En el cuello se observa una presión venosa yugular aumentada, sin bocio ni adenopatías. En la auscultación cardíaca el paciente se encuentra arritmico, a 90 lat/min, con un soplo sistólico polifocal 2/4. En la auscultación pulmonar se aprecian crepitantes en ambas bases y *roncus* diseminados. El abdomen es blando y no doloroso a la palpación, sin signos de irritación peritoneal. Hígado a 1 cm bajo el reborde costal derecho, de superficie lisa y no doloroso. En los miembros inferiores se evidencian edemas hasta la raíz de los muslos.

Los resultados de las exploraciones complementarias, y en particular de las pruebas de función hepática, fueron los siguientes:

En el ingreso (4 de enero de 2002), la hematología pone de manifiesto: hematíes 4,7, leucocitos 5,2, hemoglobina 12, hematocrito 35%, VCM 80, CHCM 32, plaquetas

TABLA 1. Hiperbilirrubinemias hereditarias no conjugadas por déficit de glucuronil transferasa^{2,6}

Síndrome	Gilbert	Crigler-Najjar I	Crigler-Najjar II
Frecuencia	Hasta 8%	Muy raro	Raro
Herencia	AD	AR	AD
Bilirrubina mg/dl	< 3 sin ayuno, ni hemólisis	> 20	<20
Pruebas de función hepática	Normales	Normales	Normales
Histología	Normal	Normal	Normal
Actividad glucuronil transferasa	Disminuida	Ausente	Muy disminuida
Respuesta fenobarbital	Sí	No	Sí
Pronóstico	Bueno	Kernicterus	Bueno

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

161.000, INR 2,5. Reticulocitos 0,9% (0,5-1,5), valor absoluto 47 (24-84), haptoglobina 1,1 (0,3-2), test de Coombs directo negativo. La bioquímica evidencia: glucosa 95, urea 69, creatinina 1,3, ácido úrico 10, AST 30, ALT 16, GGT 25, bilirrubina total 3,5, FA 217, LDH 512, amilasa 80, CPK 133, proteínas 6, albúmina 3,1, sodio 138, potasio 4,2, calcio 8,5, hierro 50 (59-158), sat 18% (20-50), transferrina 185, ferritina 103 (30-230). GAB: pH 7,44, pO₂ 88, pCO₂ 33, HCO₃, SatO₂ 97%. Orina: normal. Hemocultivos x3: negativos. La electroforesis de proteínas fue normal. Vitamina B₁₂ 475, folato 11,4, folato eritrocitario 1.253. La serología hepatitis evidenció Ag Hbs(-), Ac Hbc(+) y Ac VHC(-). Hemoglobina en heces x3: negativa.

Otras exploraciones complementarias: electrocardiograma (ECG): fibrilación auricular a 70 lat/min. Radiografía de tórax: signos radiológicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Ausencia de infiltrados pulmonares. Ecografía de abdomen: coledocistitis, sin dilatación de vías. Leve congestión hepática. Gastroscopia: sin hallazgos patológicos que destacar.

A la semana, y tras balance negativo, se produjo mejoría, interferida por fiebre, tos y expectoración en relación con una reagudización de la EPOC, con intensificación de la ictericia. Bioquímica (12 de enero de 2002): glucosa 91, creatinina 1,2, AST 14, ALT 25, GGT 25, bilirrubina total 6, bilirrubina directa 1,4, FA 159, LDH 457, amilasa 63, Na 135, K 3,6.

Tras 10 días de tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico se produjo la resolución del cuadro descrito con mejoría clínica, de la ictericia y analítica. Bioquímica (22 de enero de 2002): glucosa 97, creatinina 1,38, transa-

minasas normales, bilirrubina total 2,4 y bilirrubina directa 0,9.

Finalmente, con los datos referidos y la sospecha de síndrome de Gilbert se realizaron:

1. Prueba de ayuno. Reducción de la ingesta calórica a 300 kcal/día durante 48 h. En la analítica postayuno (24 de enero de 2002) destacaba: glucosa 94, creatinina 1,4, bilirrubina total 3,8, bilirrubina directa 1,2 y transaminasas normales³.

2. Prueba de rifampicina. A la semana de la prueba de ayuno se realizó una analítica basal (9 h): glucosa 84, creatinina 1,45, bilirrubina total 2,1, bilirrubina directa 0,9, y otra 4 h después de la administración de 600 mg de rifampicina: glucosa 92, creatinina 1,45, bilirrubina total 3,6, bilirrubina directa 1,1 y transaminasas normales⁷.

En ambas pruebas se observó un aumento significativo de las cifras de bilirrubina, en particular de la fracción no conjugada, procediendo por exclusión al diagnóstico de síndrome de Gilbert.

DISCUSIÓN

Dentro de las enfermedades que pueden ocasionar ictericia por un aumento de la bilirrubina indirecta hay, fundamentalmente, dos posibilidades⁴:

1. Aumento en la producción de bilirrubina, como puede suceder en la hemólisis, transfusión sanguínea, reabsorción de hematomas y eritropoyesis ineficaz. En esta última se produce una destrucción prematura de eritrocitos, así ocurre en las anemias megaloblásticas por carencia de vitamina B₁₂ o ácido fólico. Todas estas situaciones fueron convenientemente descartadas tras la anamnesis, la exploración clínica y la analítica del paciente. En concreto, las anemias hemolíticas, además de hiperbilirrubinemia de predominio no conjugado⁸, cursan con descenso de hemoglobina, recuento reticulocitario aumentado, disminución o ausencia de haptoglobina, y aumento de LDH, que no presentaba este paciente.

2. Reducción en la depuración de la bilirrubina hepática por una menor captación o conjugación (tabla 1). Las alteraciones hereditarias del metabolismo hepático de la bilirrubina se caracterizan por un deterioro de la capacidad del hígado para transportar o conjugar la bilirrubina. El proceso benigno común, síndrome de Gilbert y el síndrome de Crigler-Najar tipo I, casi siempre letal², representan los extremos de este espectro. En todos estos trastornos las pruebas habituales de función hepática suelen ser normales.

Por su elevada prevalencia, y en el grupo de edad a que nos referimos, el trastorno que con más frecuencia se puede encontrar es el síndrome de Gilbert⁸, que resulta de una disminución de la depuración hepática de bilirrubina no conjugada, tal vez por un deterioro de la conjugación. Además, hasta en 50% de los pacientes con es-

te síndrome se observa una disminución muy ligera de la supervivencia de los eritrocitos⁴.

Este trastorno, por la ictericia que origina, puede confundirse también con enfermedades hepatobiliares adquiridas. Desde un punto de vista práctico, el síndrome de Gilbert se diagnostica al demostrar hiperbilirrubinemia no conjugada leve en pacientes con examen físico normal y pruebas de laboratorio de la función hepática por lo demás normales sin datos bioquímicos o clínicos de hemólisis. Por otro lado, no suele requerirse biopsia hepática para demostrar que la estructura celular es normal⁶, y algunos investigadores han encontrado que es útil una respuesta hiperbilirrubinémica exagerada al ayuno, la administración de rifampicina o de ácido nicotínico, aunque estas pruebas no son lo suficientemente sensibles ni lo bastante específicas como para justificar su uso sistemático. El ayuno aumenta las concentraciones en plasma de la bilirrubina no conjugada, sobre todo por disminución de la depuración hepática de bilirrubina; este efecto es muy notable en pacientes con síndrome de Gilbert, aunque no se ha aclarado totalmente el mecanismo de la disminución de la depuración hepática de bilirrubina por esta causa^{1,3}.

En resumen, el diagnóstico de este trastorno, benigno pero no infrecuente, se realiza por los datos clínicos y de laboratorio, la respuesta al ayuno y a la rifampicina, y la exclusión. El síndrome debe sospecharse ante un paciente con hiperbilirrubinemia no conjugada de poca intensidad sin síntomas generales, sin hemólisis demostrable analítica ni clínicamente, con resultados normales de función hepática y con una biopsia hepática (que por lo general no es necesaria) normal⁷.

BIBLIOGRAFÍA

- Vitek L. Etiology of fasting hyperbilirubinemia: genetic factors versus enhanced enterohepatic cycling of bilirubin. *Gastroenterology* 1999;117:1255.
- Berk PD, Wolkoff AW. Metabolismo de la bilirrubina e hiperbilirrubinemia. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JO, Harrison. *Principios de medicina interna*. 15.ª ed. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill, 2001; p. 2008-9.
- Mendoza JL, García J, Larrubia JR, Casimiro C, Díaz-Rubio M. Diagnóstico del síndrome de Gilbert: situación actual del test del ayuno. *Revisión de la literatura*. *An Med Intern* 1997;14:57-61.
- Caldwell CA, Peters MG. Approach to the patient with jaundice. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell D, editors. *Textbook of gastroenterology*. 3.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999; p. 926-45.
- Gilbert A, Lereboullet P, Herscher M. Les trois cholémies congénitales. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* 1907;24:1203-10.
- Fevry J, Blanckaert N. Hyperbilirubinemia. In: Bircher J, Benhamon JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, editors. *Oxford textbook of clinical hepatology*. 2nd ed. Oxford: Oxford Medical Publications, 1999; p. 1435-43.
- Velilla JP, García E, Martínez MS, Albonzano ML, Martínez MC. La prueba de la rifampicina en el diagnóstico del síndrome de Gilbert. *Aten Primaria* 1993;11:40-2.
- James OFW. The liver. In: Blocklehurst JC, Tallis RC, Fillit HM, editors. *Textbook of geriatric medicine and gerontology*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1992; p. 536-57.