

CLINICA DE MEDICINA INTERNA
DEL HOSPITAL PROVINCIAL DE JAEN

DR. JOSE MARIA SILLERO

**Metabolismo de la bilirrubina. Consideraciones
en torno a un caso de enfermedad de Gilbert
(colemia familiar)**

Dres. José María Sillero y J. Solís Rostaing

I

Presentamos el siguiente caso clínico:

A. C. S., mujer de cuarenta y un años, natural de Jaén. Refiere que desde hace unos treinta años aprecia un tinte amarillento de piel y conjuntivas. En ocasiones se hace más marcado, quejándose entonces de escasez de fuerzas, tendencia vertiginosa leve y reducción de su apetito. Habitualmente triste, se deprime especialmente en las fases de mayor pigmentación. Va estreñida, no habiendo notado cambio en el color de sus deposiciones. El aspecto de sus orinas es aparentemente normal, al menos nunca ha llamado la atención de la enferma. No recuerda accidente abdominal doloroso de carácter paroxístico, aunque siente eventual-

mente un dolor leve a modo de pellizco sobre hipocondrio derecho. Cree que le caen mal algunas grasas. Nunca prurito. Desde hace un mes, aftosis bucal recidivante.

Síntomas por aparatos.—Sin interés.

Antecedentes personales.—Amigdalitis de repetición.

Antecedentes familiares.—Su padre y una hermana han presentado coloración amarillenta que nunca ha sido tan pronunciada como en ella.

Exploración física. — Enferma de buena nutrición. Ictericia moderada de piel y mucosas, de matiz flavínico. Cráneo de configuración normal. Ausencia de «spider nevi». No fetor. Tiroides levemente aumentado de tamaño, sin signos oculares. Lengua limpia, bien papilada; nada en orofaringe. No adenopatías.

Respiratorio, normal. Circulatorio, 1.º vibrante en ápex. Pulso, 66/m. T. A.: 135/80.

Abdomen: hígado en límites normales, de consistencia elástica. No bazo. Murphy negativo. Resto normal.

Radioscopia de tórax.—Cor y pulmón normal.

Datos complementarios. — Sangre: Hematíes, 4.170.000. Hb, 85 por 100. V. G., 1.03. Leucos, 7.100. Fórmula, 66.5-7-0.5-23-3. V. S., 3-7. Resistencia globular: máxima, 43.5; mínima, 4.5, Reticulocitos, 3 por 1.000. Pruebas de función hepática: Hanger (+). Kunkel, 8.5. McLagan, 4. Bilirrubinemia: total, 4 mgr. por 100; directa, 0.5; indirecta, 3.5.

Fosfatasa alcalina: 6 u. K.-A.

Orina: Densidad, 1.029. Albúmina, no contiene. Pigmentos biliares, reacción dudosa (+). Urobilina, no contiene. Urobilinógeno, según proceder de Wallace y Diamond, positivo hasta 1/10. Sedimento, abundantes cristales de oxalato cálcico.

Colecistografía, normal.

El conjunto de datos obtenidos en este caso postula indudablemente al diagnóstico de enfermedad de GILBERT. Se trata en efecto de una ictericia acolúrica sin indicios de hiperhemólisis, bien soportada por la enferma desde hace treinta años y con rasgos familiares de la misma índole. La presentación de un caso de colemia familiar constitucional no tendría demasiado interés, a pesar de ser afección no muy frecuente, si no fuera porque nos plan-

tea problemas de orden fisiopatológico que atañen al metabolismo de la bilirrubina, hoy tan de actualidad.

II

En 1907, GILBERT y cols. describieron un cuadro clínico hecho de ictericia que afecta por igual a ambos sexos, sin predilección racial, transmitido hereditariamente con carácter de dominancia y presente especialmente en sujetos jóvenes. La «colemia familiar», según la designara el clínico francés, cursa con ictericia continua o en brotes, precipitados éstos por la emoción, fatiga o infecciones. Los pacientes toleran perfectamente la enfermedad, quejándose sólo de astenia como sintoma adicional. Como en nuestro caso, la ictericia obedece a un exceso de bilirrubina indirecta circulante, no existiendo indicios de pigmento biliar en orina. No hay signos de catabolia eritrocítica exagerada (urobilinógeno en heces normal, adecuada vida media de los hematíes marcados con Cr radiactivo, falta de hiperplasia eritroblástica medular y reticulocitosis, morfología y resistencia globular eritrocítica dentro de los límites fisiológicos, etcétera). Ni las pruebas de funcionalismo hepático ni la biopsia revelan alteración alguna del órgano; sólo la sobrecarga de bilirrubina (v. Bergmann) expresa un retardo en su eliminación por la bilis.

La descripción original de GILBERT cayó en desuso y los colémicos entra-

ron a ser considerados partícipes de la «pequeña insuficiencia hepática» de FISSINGER, enclave que aún hoy día persiste en la mente de muchos clínicos. La entidad descrita por GILBERT fué ulteriormente «descubierta» por otros investigadores, que la citan bajo diferentes acepciones: HIJMANS VAN DEN BERG habló de «hiperbilirrubinemia fisiológica»; MEULENGRATCH, de «ictericia juvenil intermitente»; DAMESHECK y SINGER, de «ictericia familiar no hemolítica», etc. Preferimos seguir usando la acepción primitiva de colemia familiar o enfermedad de GILBERT, en honor a su descubridor.

A partir de los trabajos de ARIAS y LONDON se conoce el mecanismo genético de esta enfermedad; para su mejor comprensión, se hace necesario previamente revisar nuestro concepto sobre el metabolismo de la bilirrubina.

III

Desde HIJMANS VAN DEN BERG conocemos la existencia en nuestra economía de dos tipos de bilirrubina, denominados directa e indirecta, de acuerdo con su comportamiento frente al reactivo diazoico de EHRlich. Las diferencias entre estas dos formas de bilirrubina son considerables, quedando condensadas en el siguiente cuadro tomado de BILLING y LATHE:

	Bilirrubina indirecta	Bilirrubina directa
Solubilidad en sol. acuosa a pH ácido o neutro	—	+
Solubilidad en cloroforno y en solventes de lípidos.	+	—
Presencia en orina de ictericos	—	+
Presencia en la bilis.	—	+
Afinidad por el cerebro	+	—
Unión a la albúmina plasmática ...	+	+
Afinidad por las proteínas plasmáticas desnaturaladas.	—	+
Facilidad de oxidación	+	++
Fotosensibilidad.. ...	++	+
En ictericia hemolítica... ..	++	(+)
En ictericia obstructiva y hepatocelular	+	+++

La directización de la bilirrubina, merced a la cual el pigmento adquiere solubilidad en agua y capacidad potencial para eliminarse por la bilis o riñón, se lleva a cabo en el hígado. Implica, según las definitivas investigaciones de BILLINGS, COLE y LATHE, una esterificación por el ácido glucorónico. En dependencia al grado de este-

rificación, pueden encontrarse tres formas de bilirrubina:

1. Bilirrubina no conjugada con el ác. glucorónico (b. indirecta).
2. Bilirrubina + 1 mol. de ác. glucorónico (pigmento I).
3. Bilirrubina + 2 mol. de ác. glucorónico (pigmento II).

Estos dos últimos pigmentos se encuentran, en mayor o menor proporción, integrando la bilirrubina de reacción directa; aumentan, pues, tanto en las ictericias hepatocelulares como en las colostáticas, si bien en la obstrucción reciente existe un exceso de pigmento II (bilirrubina directa del primer minuto).

El ácido glucorónico necesario para la esterificación se obtiene a partir del substrato difosfato-uridin-ác. glucorónico, en el que el ácido se encuentra unido a un complejo de alta energía.

El fermento que cataliza la conjugación de la bilirrubina es la glucoronil-transferasa. Este enzima lleva a cabo su labor detoxicante para con otras sustancias, propias o extrañas al organismo: mentol, fenoles, incretas (tiroxina, hidrocortisona).

En la enfermedad de GILBERT existe un defecto parcial congénito de la glucoronil-transferasa; por su causa, la bilirrubina no se conjuga adecuadamente, de donde su dificultad de tránsito a las vías biliares y la hiperbilirrubinemia indirecta subsecuente (ARIAS y LONDON). Pero no es éste ni con mucho el único ejemplo de la disenzimosis hepática.

IV

Se ha abierto un nuevo capítulo en las ictericias: las que deben denominarse «ictericias acolúricas anhemolíticas», dependientes todas ellas, como la colemia familiar, de un fracaso de la glucoronil-transferasa. Este capítulo viene integrado, por lo que se sabe hasta hoy, del modo siguiente:

Fallo de la glucoronil-transferasa

A. Congénito.

1. Temporal.

Ictericia «fisiológica» del R. N.

Ictericia del prematuro.

2. Permanente.

Ausencia de G-T: Enf. de CRIGLER.

Déficit de G-T: Enf. de GILBERT.

B. Adquirido.

Hiperbilirrubinemia no conjugada pothepatítica de HOLT.

Ictericia fisiológica del recién nacido.—Se conoce que la actividad conjugante del recién nacido icterico es sólo un 1-2 por 100 de la del adulto; ello, y no una hiperhemólisis, según ha demostrado MOLLISON, es la causa de la ictericia. Antes del nacimiento, es la placenta y no el hígado fetal el encargado de la sustracción de la bilirrubina; por lo tanto, el nuevo ser no nace icterico y únicamente se convierte en tal si su capacidad fermentativa no se

ha desarrollado plenamente; en 1957, LATHE y WALKER demostraron por examen directo que el hígado del recién nacido tiene una reducida capacidad glucoronil-transferásica, incluso con generosa adición del sustrato donante de glucoronilo. La actividad se adquiere de todas formas bien pronto: al cabo de cuatro días.

Esta insuficiencia conjugadora es más evidente en el prematuro, lo que determina una ictericia más neta y duradera.

Enfermedad de Crigler y Najjar.—Estos autores han descrito una rara afección familiar, de la que se conocen unos 14 casos, los que manifiestan una intensa ictericia por exceso de bilirrubina indirecta sin indicios de hiperhemólisis, oscilando entre 11 y 48 mgr. por 100. SCHIMD ha examinado la bilis en tres casos, encontrándola completamente incolora. El hígado de estos enfermos es histológicamente normal. Todos ellos, menos uno, murieron de la lesión cerebral resultante de la deposición de bilirrubina no conjugada, fenómeno conocido por KERNICFERUS (ictericia nuclear), que ocurre cuando el nivel de bilirrubina indirecta excede los 20 mgr. por 100. La carencia completa de glucoronil-transferasa se pone adicionalmente de manifiesto por la incapacidad de conjugarse ácido glucurónico a otras sustancias: mentol, ác. salicílico, metabolitos de la hidrocortisona, etc.

Estos enfermos se parecen a una cepa de ratones homocigotos ictericos,

que igualmente carecen del fermento, obtenida por el genecista GUNN en 1938.

Hiperbilirrubinemia posthepatitis.—La mayoría de las hepatitis infecciosas curan por completo en un plazo que oscila entre las cuatro y ocho semanas. Sin embargo, en un 10 por 100 de casos restan secuelas diversas; entre ellas figuran:

1. Paso a la cronicidad.
2. Cirrosis posthepatítica, bien siguiendo la pauta de la forma postnecrótica de MARCHAND-MALLORY o en tránsito más o menos rápido desde la hepatitis crónica hasta la cirrosis tipo LAENNEC.
3. Hígado cicatrizal inactivo de las distrofias hepáticas graves en regresión.
4. Perihepatitis posthepatítica.
5. Síndrome posthepatítico con ictericia intermitente.
6. Colecistopatía litiásica posthepatitis.

El síndrome posthepatítico con ictericia intermitente representa indudablemente una forma adquirida de fracaso de la glucoronil-transferasa, reproduciendo un cuadro idéntico al de la enfermedad de GILBERT, cuyo rasgo diferencial es el antecedente más o menos remoto de un accidente hepático claro en su comienzo. Para algunos autores (HOLT), la enfermedad de GILBERT no sería al cabo más que un síndrome hiperbilirrubinémico en el que el antecedente inflamatorio inicial ha

pasado desapercibido por su escasa intensidad; creemos que esta postura resulta exagerada y no explica uno de los rasgos distintivos de la colemia familiar: su carácter hereditario, que en la misma acepción lleva implícito.