

Síndrome de Gilbert

M.T. Urgel Gómez, J. Fleta Zaragozano, A. Lázaro Almarza, M.J. López Moreno, J.L. Olivares López

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa». Zaragoza

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2005;35: 14-16]

RESUMEN

El Síndrome de Gilbert constituye la segunda causa de hiperbilirrubinemia indirecta tras las anemias hemolíticas. Se trata de una patología benigna que requiere un adecuado diagnóstico diferencial con otras causas de ictericia. Presentamos el caso clínico de un paciente de 14 años con Síndrome de Gilbert diagnosticado de manera casual en una revisión rutinaria.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Gilbert. Hiperbilirrubinemia indirecta.

Gilbert's Syndrome

ABSTRACT

Gilbert's Syndrome is the second cause of unconjugated hyperbilirrubinemia behind the hemolytic anaemia. It is an illness that needs an appropriate differential diagnosis with other jaundice. We present the case of a 14 years patient with Gilbert's Syndrome that was detected in a routine revision.

KEYWORDS

Gilbert's Syndrome. Unconjugated hyperbilirrubinemia.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Gilbert fue descrito por primera vez en 1901 como una ictericia leve y fluctuante⁽¹⁾. Este trastorno suele manifestarse a partir de la segunda década de la vida y se debe a una alteración de la glucuronización hepática por un déficit en la UDP-glucoroniltransferasa⁽²⁾.

Constituye la segunda causa de hiperbilirrubinemia leve no conjugada tras las anemias hemolíticas y se estima que tiene una prevalencia del 5% de la población general.

Este síndrome debe sospecharse siempre ante un paciente con hiperbilirrubinemia ligera no conjugada que: 1) no padezca síntomas generales, 2) no manifieste hemólisis, 3) tenga una función hepática normal y 4) presente antecedentes familiares.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 14 años de edad que presenta en una revisión rutinaria una ictericia leve de piel y mucosas sin otra sintomatología acompañante.

Segundo hijo de padres jóvenes y sanos. Embarazo controlado y sin complicaciones. Perinatología sin incidencias (no presentó ictericia neonatal). Vacunación correcta.

A la exploración presentaba buen estado general y nutricional. Bien hidratado y perfundido. Ictericia leve de piel y mucosas. Auscultación cardíaca: soplo sistólico II/VI en foco pulmonar. Auscultación pulmonar: murmullo vesicular normal. Abdomen blando y depresible, sin masas ni visceromegalias, no doloroso a la palpación profunda. Sistema ganglionar: normal.

Correspondencia: María Teresa Urgel Gómez.

Arzobispo Apaolaza, n.º 34, 2.º D. 50009 Zaragoza. Teléfono: 976.49.67.53. E-mail: mayteurgel@hotmail.com

Recibido en enero 2005. Aceptado para su publicación en febrero de 2005.

Las pruebas complementarias realizadas fueron las siguientes: Hemograma: Hb 14,7 gr/dl; Hto 44,1%; VCM 98,1 fl; Reticulocitos 24.000/mm³; Leucocitos 6.900/mm³; Plaquetas 234.000/mm³. Bioquímica: Bilirrubina total 4,53 mg/dl; Bilirrubina directa 0,59 mg/dl y Bilirrubina indirecta 3,94 mg/dl. Resto de la bioquímica (Glucosa, Albúmina, Transaminasas, Fosfatasa alcalina y Metabolismo del hierro) normales. Test de Coombs: Negativo. Extensión de sangre periférica: Normal. Test del ayuno: Valores basales: Bilirrubina total 2,94 mg/dl, Bilirrubina directa 0,62 mg/dl y Bilirrubina indirecta 2,32 mg/dl. Valores tras dieta de 400 calorías/día durante 24 horas: Bilirrubina total 9,91 mg/dl, Bilirrubina directa 0,66 mg/dl y Bilirrubina indirecta 9,25 mg/dl. Valores tras estimulación con Fenobarbital (2mg/kg/día): Bilirrubina total 3,05 mg/dl, Bilirrubina directa 0,67 mg/dl y Bilirrubina indirecta 2,32 mg/dl (Tabla I).

Tabla I. Valores de bilirrubina del paciente.

	Basal	Ayuno	Fenobarbital
Bilirrubina total	2,94 mg/dl	9,91 mg/dl	3,05 mg/dl
Bilirrubina directa	0,62 mg/dl	0,66 mg/dl	0,67 mg/dl
Bilirrubina indirecta	2,32 mg/dl	9,25 mg/dl	2,38 mg/dl

Ante el cuadro clínico y los resultados del test del ayuno se confirma el diagnóstico del Síndrome de Gilbert.

Se estudiaron los niveles de bilirrubina total, directa e indirecta en los familiares de primer grado (padres y hermano). Los valores de los padres se encontraban dentro de la normalidad y los del hermano mayor en el límite alto de la normalidad por lo que se pautó seguimiento y analítica de control en un año. Los resultados del estudio familiar se recogen en la Tabla II.

Tabla II. Determinación de bilirrubina en los familiares.

	Padre	Madre	Hermano
Bilirrubina total	0,46 mg/dl	0,41 mg/dl	1,11 mg/dl
Bilirrubina directa	0,15 mg/dl	0,09 mg/dl	0,37 mg/dl
Bilirrubina indirecta	0,31 mg/dl	0,32 mg/dl	0,74 mg/dl

DISCUSIÓN

El Síndrome de Gilbert es un trastorno de curso benigno que se manifiesta a partir de la segunda década de la vida y afecta con más frecuencia a los varones (relación hombres/mujeres: 4/1).

La patogenia se basa en una disminución de la expresión del gen UGT1 debido a la presencia de nucleótidos

supernumerarios (TA) en la región promotora del gen. Esta expansión de nucleótidos reduce la expresión de la UDP-glucoroniltransferasa que reduce su actividad hasta en un 30% disminuyendo así la conjugación hepática de bilirrubina.

Esto se suma a otras alteraciones del metabolismo de la bilirrubina como la menor captación hepática por alteración de las proteínas Z e Y y la hemólisis compensada que está presente en el 50% de los pacientes afectados de Síndrome de Gilbert⁽³⁾.

Aunque la herencia se consideraba de tipo autosómico recesivo con penetrancia y expresividad variable; se han descrito casos heterocigotos (herencia autosómico dominante) en numerosos estudios^(4,5). Por esto podemos decir que la enfermedad sigue un patrón de herencia variable.

Un rasgo característico de este síndrome, que facilita el diagnóstico, es el aumento de la bilirrubina sérica tras el ayuno debido a la disminución de la aclaramiento de bilirrubina plasmática⁽⁶⁾. La prueba diagnóstica (test del ayuno) consiste en someter al paciente a una dieta hipocalórica de 400 calorías/día durante 24 horas determinando la bilirrubina basal y tras el ayuno. Se considera positivo si la bilirrubina total aumenta 15 μ mol sobre la basal o se observa un aumento mayor del 100% de la bilirrubina basal. Si la prueba del ayuno es positiva, se puede confirmar el resultado tratando al paciente con Fenobarbital. Este fármaco induce la actividad de la UDP-glucoroniltransferasa y se emplea a dosis de 2 a 5 μ g/kg/día durante 5 días con lo que se deben normalizar los valores de bilirrubina.

En cuanto a la clínica, el Síndrome de Gilbert se manifiesta como una ictericia leve de piel y mucosas que fluctúa y aumenta con el ayuno, el estrés, la fiebre, las infecciones, el ejercicio físico y la ingesta de alcohol⁽⁷⁾.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras causas de ictericia entre las que se encuentran las de origen hepático (hepatitis, Síndrome de Dubin-Jonson, Síndrome de Rotor) y las de origen biliar (litis biliar, colangitis esclerosante) que cursan con hiperbilirrubinemia directa. También debemos descartar otras causas de hiperbilirrubinemia indirecta, especialmente las anemias hemolíticas que se acompañan de un aumento en las cifras de reticulocitos, así como enfermedades infecciosas y tóxicas que pueden causar ictericias transitorias.

La histología, la función hepática y los valores analíticos (a excepción de las cifras de bilirrubina) son normales en el Síndrome de Gilbert. Aunque, como hemos comentado anteriormente, algunos pacientes pueden presentar un ligero aumento de los reticulocitos debido a la hemólisis oculta. El curso es siempre favorable y no requiere tratamiento.

Se han revisado 9 pacientes con Síndrome de Gilbert diagnosticados entre los años 1993 y 2004. La muestra corresponde a 6 mujeres y 3 varones de entre 10 y 18 años. La formas de presentación fueron: asintomáticos 4,

ictericia 3, astenia 3, abdominalgia 3 y anorexia 2. Los valores de bilirrubina total, directa e indirecta basales y tras el ayuno de todos los pacientes se recogen en la Tabla III.

Tabla II. Valores de bilirrubina en la serie recogida.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8
BASAL								
Bilirrubina total (mg/dl)	1,78	2,2	1,29	1,69	1,5	1,28	1,3	2,94
Bilirrubina directa (mg/dl)	0,44	0,6	0,33	0,45	0,6	0,37	0,4	0,62
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	1,34	1,6	0,96	1,24	0,9	0,91	0,9	2,32
TEST DEL AYUNO								
Bilirrubina total (mg/dl)	3,43	3,6	2,94	2,9	4,7	4,56	2,6	9,91
Bilirrubina directa (mg/dl)	0,65	0,9	0,62	0,58	1	0,61	0,3	0,66
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	2,78	2,7	2,32	2,32	3,7	3,95	2,3	9,25

BIBLIOGRAFÍA

1. Gilbert A, Lereboullet P. La cholemie simple familiale. *Samaine Medicale*, 1901; 21: 241-243.
2. Black M, Billing BH. Hepatic bilirubin UDP-glucoronyltransferase activity in liver disease and Gilbert's syndrome. *New Eng J Med* 1969; 280: 1.266-1.271.
3. Schmid R. Gilbert's Síndrome-A Legitimate Genetic Anomaly? *New Eng J Med* 1995; 333: 1.217-1.218.
4. Foulk WT, Butt HR, Owen CA, et al. Constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's disease): its natural history and related syndromes. *Medicine* 1959; 38: 25-46.
5. Powell LW, Hemingway E, Billin BH, et al. Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome): a study of 42 families. *New Eng J Med* 1967; 277: 1.108-1.112.
6. Costa E, Pinto R, Vieira E, et al. Influencia del síndrome de Gilbert en los valores de bilirrubina sérica y presencia de litiasis vesicular en pacientes con hemólisis crónica congénita. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 529-533.
7. Nogales A, Mora J, Molina JA, et al. *Monografías de pediatría*. 1.ª edición. Madrid: Jarpyo Editores; 1984, 25.