

DISFUNCION HEPATICA CONSTITUCIONAL (ENFERMEDAD DE GILBERT). A PROPOSITO DE ONCE CASOS ESTUDIADOS EN EL HOSPITAL OBRERO DE LIMA*

OSWALDO LEÓN NAVARRO

Dentro de la patología gastroenterológica, los síndromes ictericos ocupan un lugar destacado, tanto por su relativa frecuencia como por su importancia clínica. Desde tiempos inmemoriales, siempre fue una preocupación constante el averiguar la etiopatogenia de estos distintos cuadros, para lograr un diagnóstico cada vez más exacto y poder así brindar al paciente el tratamiento más adecuado.

A medida que fue mejorando su conocimiento, muchos de ellos lograron ser debidamente catalogados. Persistía, sin embargo, un grupo, el de las llamadas Ictericas Crónicas no Hemolíticas, —en el cual, la Enfermedad de Gilbert era la entidad más representativa—, que, a pesar de ser conocida su existencia desde mucho tiempo atrás, no se había conseguido esclarecer su origen.

Pero a partir del último lustro, una serie de investigadores reportan experiencias acerca del metabolismo de la bilirrubina que modifican sustancialmente el concepto que se tenía hasta ese momento. Es a la luz de estos nuevos conocimientos que se vislumbra una solución al viejo enigma y la Enfermedad de Gilbert y otros síndromes afines adquieren reactualización.

Un factor que contribuyó a la poca importancia que se diera a este síndrome fue su curso tan benigno, puesto que se presentaba en pacientes jóvenes, en buen estado general, y cuya única molestia era un discreto tinte icterico que aparecía por temporadas, acompañándose

(*) Este trabajo es una versión abreviada de la tesis sustentado por el autor para optar el título de Bachiller en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, marzo de 1962.

a veces, de cierto grado de astenia. Estos pacientes rara vez acudían al médico, y cuando lo hacían eran erróneamente diagnosticados como portadores de una hepatitis crónica o de una cirrosis. Excepcionalmente se hacía el diagnóstico y éste era siempre por exclusión.

En la literatura nacional que hemos revisado sólo se han podido encontrar dos referencias a esta enfermedad. En 1943, Delgado Febres (20) la menciona al presentar un trabajo estadístico sobre valores de bilirrubina sérica en sujetos considerados normales; y en 1952, Velouchaga (62) hace un estudio sobre la Hiperbilirrubinemia no hemolítica familiar, en un grupo familiar de ocho miembros.

El objeto de esta Tesis ha sido realizar una descripción de los aspectos nosológicos de esta enfermedad, señalando su presencia en nuestro medio, a propósito de once casos estudiados en el Hospital Obrero de Lima. Se presenta además una revisión de los nuevos conceptos del metabolismo de la bilirrubina, citando los trabajos más recientes que se han publicado sobre este tema. Esperamos lograr con ello un mayor interés por esta enfermedad en nuestro medio, facilitar su diagnóstico y sobre todo que, al darse el debido pronóstico, se evite la angustia ocasionada por el diagnóstico erróneo de enfermedad hepática, que es el mayor problema que se ve en estos pacientes.

Los casos que figuran en la presente Tesis estuvieron hospitalizados en el lapso comprendido entre 1955 y 1961. Ocho de ellos, en el Servicio de Gastroenterología y los tres restantes en diferentes Servicios de Medicina General. En todos se realizó un estudio hematológico completo para descartar un posible trastorno hemolítico y, así mismo, se practicó biopsia hepática en la mayoría.

RESEÑA HISTÓRICA

Los síndromes de hiperbilirrubinemia con reacción de Van den Bergh indirecta, en su forma pura, no asociados a alteración hematológica o hepática, constituyeron durante mucho tiempo un problema muy oscuro para los clínicos.

El primer esfuerzo para clasificar estos desórdenes fue hecho por Gilbert y Lereboullet en 1901 (27), quienes describieron este síndrome con el nombre de Colemia familiar simple. Desde esa época, el síndrome ha sido referido varias veces, ya sea como una Ictericia Juvenil Intermitente, por Meulengratch (47), Bilirrubinemia Hereditaria no Hemolítica, por Alwall (1), Ictericia Familiar no Hemolítica, por Dameshek y Singer (19), o Disfunción Hepática Constitucional (DHC), por Comfort (16).

Este último término es el que ha prevalecido, especialmente en la literatura anglosajona, hasta el momento actual y es el que también seguiremos nosotros en este trabajo.

Esta confusión de la literatura en los últimos años se ha aclarado en el momento actual: todas las formas sucesivamente descritas corresponden a la misma enfermedad que fuera primitivamente señalada por Gilbert, la cual está caracterizada exclusivamente por hiperbilirrubinemia de reacción indirecta, sin otros síntomas clínicos o de laboratorio que den evidencia de hemólisis o de alteración hepatocelular.

La observación de Gilbert y Lereboullet (27) de síntomas secundarios de prurito, hemoglobinuria, tendencia hemorrágica y escalofríos y fiebre en algunos de sus casos, sugieren que en sus series se incluyeron entidades con alteraciones de obstrucción extrahepática, cirrosis y también un grupo de anemias hemolíticas, considerándolas como verdaderas entidades de D. H. C. A pesar de eso, la descripción de una discreta subictericia e hiperbilirrubinemia, y particularmente la incidencia familiar, justifica la supervivencia de la denominación de Enfermedad de Gilbert a la entidad de que tratamos.

Hasta hace poco, no se había detectado ninguna anomalía constitucional específica o anomalía bioquímica, a no ser las tasas elevadas de bilirrubina en el suero de pacientes con D. H. C., y el diagnóstico solamente podía ser hecho con cierto grado de certeza después que hubieran sido excluidas otras causas de hiperbilirrubinemia. Aun entonces, se requería una prolongada observación para llegar a un diagnóstico definitivo de la alteración.

Pero, a partir de 1953, varios grupos de investigadores, a saber: Billing, Cole y Lathe (10, 14, 15) en Inglaterra, Schmid en Norteamérica (56) y Talafant (61) en Checoslovaquia, reportan nuevos conceptos sobre el metabolismo de la bilirrubina. Es a la luz de estos nuevos conocimientos, que en el momento actual podemos decir, adelantándonos a lo que describiremos en el capítulo siguiente, que la Enfermedad de Gilbert parece corresponder a una alteración enzimática, probablemente congénita, de la intervención del hígado en el metabolismo de los pigmentos biliares.

A pesar de este importante avance en el conocimiento de la Enfermedad, aún no se ha dicho la última palabra sobre su exacto mecanismo fisiopatológico. Numerosas investigaciones al respecto, que en la actualidad se llevan a cabo intensamente en diferentes centros de estudio, deben arrojar, en un futuro no muy lejano, nuevas luces en el conocimiento de la entidad que nos ocupa.

CUADRO CLINICO

Historia familiar. El factor hereditario en la disfunción hepática constitucional (D. H. C.), está implícito en la diversa sinonimia que tiene la enfermedad. Así, Gilbert y Lereboullet (27) y Dameshek y Singer (19), usaron la palabra "familiar" para designar este síndrome; mientras Alwall (1) empleó el término "bilirrubinemia no hemolítica hereditaria".

Alwall y col. (2), estudiando los parientes de quince enfermos con D. H. C., encontraron hiperbilirrubinemia en el 26%. Ellos sugirieron que la bilirrubinemia de tipo constitucional es transmitida como un carácter dominante con manifestaciones incompletas. Dameshek y Singer (19) establecieron que la enfermedad puede ser transmitida a la descendencia por cualquiera de los padres. Manson (45) reportó la transmisión de este desorden a través de cuatro generaciones. Rozendaal y col. (52) encontraron una incidencia familiar en cuatro casos.

En nuestro medio, Velaochaga, (62) en 1954, presentó un estudio sobre ocho miembros de una familia con ictericia crónica no hemolítica.

A pesar de no haberse podido realizar un estudio detallado de los parientes de nuestros enfermos, en tres de los once casos obtuvimos una historia familiar positiva de ictericia crónica.

Edad, sexo, raza, y ocupación. Aun cuando la D. H. C. puede verse en cualquier edad, la enfermedad se presenta más frecuentemente en personas jóvenes (17, 31, 47, 48), entre la segunda y tercera década de la vida.

La ictericia puede estar presente desde el nacimiento (16, 27) o puede no ser notada hasta la edad adulta. Algunos pacientes con manifestaciones tardías de la enfermedad, refieren ictericia neonatal, la cual aparentemente curó. La edad del paciente al tiempo del establecimiento de la enfermedad puede, en el mejor de los casos, ser solamente calculada, porque la ictericia es comúnmente leve y puede evolucionar sin que se la note por años. La enfermedad puede persistir hasta la vejez (1, 63).

La edad de nuestros pacientes al momento de hacerse el diagnóstico de D. H.C., fluctuaba entre 20 y 34 años, siendo el promedio 25 años. La edad más frecuente en que se notó por primera vez la ictericia fue de 20 años, con una oscilación desde el nacimiento hasta los 27 años.

Dameshek y Singer (19) establecieron que ambos sexos son igualmente afectados. Dada la naturaleza peculiar de nuestro Hospital, en el que la población obrera que se atiende es fundamentalmente masculina, no podemos dar valor al hecho de que sólo uno de nuestros casos perteneciera al sexo femenino.

Aun cuando Gilbert y Lereboullet (27) consignaron que la Colemia familiar simple era observada más frecuentemente entre judíos y orientales, otros (19, 26) encontraron que no había tal predisposición racial para este desorden.

En cuanto a ocupación, no existe una predisposición particular; aunque sí cabe señalar un hecho curioso. Meulengratch (48) encontró un desproporcionado número de médicos entre sus pacientes; así mismo, de los 58 pacientes que presentan Foulk y col. (26), cinco son médicos, uno dentista y dos enfermeras. Se atribuye estos hallazgos, a que entre este grupo de pacientes, ellos o sus compañeros de trabajo suelen prestar mayor atención a la ictericia.

En la serie que nosotros presentamos, a pesar del pequeño número de casos, también se manifiesta esta tendencia, ya que una de nuestras pacientes es una enfermera del Hospital.

Síntomas clínicos. Fatiga y astenia son los síntomas más notorios y constantes en esta enfermedad. La totalidad de los autores que se han ocupado de ella coinciden en señalar la "extraordinaria monotonía" de estos dos síntomas.

Pero puede ocurrir también, en algunos de estos pacientes, que cursen su enfermedad totalmente asintomáticos, y ser sólo el hallazgo accidental de la ictericia lo que los lleve a la consulta.

Con frecuencia, suelen presentarse molestias gastrointestinales; estas son, flatulencia, sensación de plenitud epigástrica, anorexia, dolor abdominal, vinagreras, náuseas, constipación o diarrea. Otros síntomas que pueden ser referidos son cefalea, mareos y dolores de localización variada.

La multiplicidad de síntomas sugiere que éstos pueden no estar en relación directa con el desorden en el metabolismo de la bilirrubina.

Foulk y col., de la Clínica Mayo (26), piensan que el origen de los síntomas en estos enfermos es muy difícil de explicar y creen más bien que se desarrollan sólo después que el paciente adquiere conciencia de su ictericia, sea porque él se considera enfermo del hígado o porque se le ha diagnosticado, erróneamente, insuficiencia hepática o hepatitis crónica.

Los síntomas referidos por nuestros pacientes los hemos sintetizado en el cuadro 1. Nuestros hallazgos coinciden plenamente con los de los autores que hemos consultado (2, 17, 19, 26, 48). Astenia y fatiga fueron los síntomas predominantes, presentándose en ocho de nuestros once casos; también fueron frecuentes las molestias referidas al aparato digestivo.

Cuadro N° 1. Síntomas Clínicos

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Astenia	x	x	x		x	x	x			x	x
Fatiga	x	x								x	
Dolor abdominal		x		x	x				x		
Plenitud epigástrica						x	x		x		
Anorexia			x	x		x	x				
Vinagreras							x		x		
Náuseas			x	x			x		x		x
Constipación								x			
Cefalea		x			x			x			
Mareos								x			
Dolor torácico	x				x						
Dolor lumbar	x	x			x		x	x			
Dolor osteomuscular			x							x	

Signos físicos Por lo general, el único hallazgo clínico positivo de la Enfermedad de Gilbert es la ictericia. La intensidad de ella es variable y no guarda relación con el nivel sérico de bilirrubina.

El hígado puede ser palpable (19), pero es de consistencia normal y de borde agudo. Hepato y esplenomegalia es un hallazgo poco usual, según Gilbert (28). Para Dameshek y Singer (19), la esplenomegalia no se producía en este desorden; Comfort (16) eliminó de su serie todos los casos que presentaban esplenomegalia.

Nosotros hemos encontrado ictericia en nuestros once pacientes, aunque con diferente grado de intensidad, como ya se ha señalado. En ninguno de ellos se encontró hepatomegalia. En un solo caso hubo bazo percutible, aunque hay que hacer la salvedad que este paciente tenía el antecedente de haber sufrido de paludismo.

Evolución. La enfermedad de Gilbert evoluciona con ictericia de forma crónica, constante o por brotes intermitentes, con desaparición total o parcial de la ictericia entre las crisis. Las exacerbaciones frecuentemente se relacionan con situaciones de stress emocional, actividad física excesiva, infecciones intercurrentes o excesos alcohólicos. La astenia y la fatiga que acompañan a la ictericia, también suelen acentuarse durante las crisis. El embarazo frecuentemente produce efectos similares; sin embargo la gestación y el parto no se afectan.

Cinco de nuestros pacientes presentaron intensificación de sus síntomas en relación con algunos de estos factores. Dos de ellos, por infecciones respiratorias altas; otros dos, en relación con conflictos emocionales y el quinto, por excesiva actividad física.

Como se mencionó previamente, la D. H. C. es una enfermedad propia de adultos jóvenes; sin embargo, la ictericia puede persistir hasta la edad media y la vejez (19, 63). Alwall y col. (2) no encontraron tendencia hacia la disminución de la hiperbilirrubinemia conforme avanzaba la edad; pero Meulengratch (48), quien siguió a un grupo de 29 pacientes por 4 a 27 años, encontró que la enfermedad mejora con la edad.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Aspecto hematológico. Para establecer el diagnóstico de D. H. C. en un paciente con ictericia usualmente leve, hiperbilirrubinemia a predominio de la indirecta y orinas no colúricas, se impone descartar previamente la existencia de un síndrome hemolítico. La ausencia de anemia no excluye trastornos hemolíticos leves. Es necesario buscar la evidencia de una mayor destrucción de eritrocitos por medio del test de la fragilidad globular, investigación de esferocitos, recuento de reticulocitos y dosaje de urobilinógeno fecal y urinario. La determinación del tiempo de vida de los hematíes por medio del Cromo radioactivo nos permite descartar el aumento de la destrucción de los eritrocitos, como factor responsable de la elevación de la bilirrubina sérica de reacción indirecta.

El estudio hematológico realizado en nuestros pacientes figura en el Cuadro 2. Los niveles de hemoglobina, recuento de eritrocitos y leucocitos y la fórmula diferencial leucocitaria estuvieron dentro de límites normales en nuestros once casos. Se investigó esferocitos en siete pacientes, no encontrándose en ninguno de ellos. El recuento de reticulocitos se efectuó en seis casos y sólo uno presentó 2 % de estas células.

Cuadro Nº 2. Estudio Hematológico

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Recuento de hemates	4'380	4'320	4'260	4'140	4'080	4'640	4'920	4'840	5'380	4'820	3'740
Recuento de leucocitos	7,900	7,600	8,300	7,400	6,300	6,400	7,000	5,700	8,800	6,600	7,800
Dosaje de hemoglobina (gr.%)	13.20	12.44	11.46	12.60	11.70	13.35	14.00	14.14	15.45	13.50	10.75
Resistencia globular:											
Hemólisis inicial (% NaCl)	0.42	0.44	0.48	0.46	0.46	0.42	0.52	0.46	0.46	0.46	0.50
Hemólisis final (% NaCl)	0.34	0.32	0.36	0.34	0.36	0.26	0.32	0.40	0.34	0.34	0.30
Investig. de esferocitos		Neg.									
Recuento de reticulocitos (%)	2				0.3	0.6	0.4		0		1
Test de Coombs			Neg.		Neg.						
Dosaje de urobilinógeno fecal (mgr. x 24 h.)	242	498	293	310	72	138	220				

La determinación de la fragilidad de los eritrocitos en soluciones salinas hipotónicas se realizó en diez pacientes. En sujetos normales la hemólisis comienza a presentarse en soluciones de NaCl al 0.44 % y la hemólisis es completa a una concentración de 0.30 %. Solamente en tres de los diez pacientes estudiados, la hemólisis comenzó a concentraciones ligeramente superiores de NaCl (0.48 - 0.52 %). El test de Coombs, que se practicó en siete de los pacientes, resultó negativo en todos.

Determinación del tiempo de vida de los eritrocitos por medio del Cromo radioactivo (Cr51) y estudio electroforético del tipo de hemoglobina, no se realizaron en ninguno de nuestros pacientes. Cabe señalar sin embargo la observación de Foulk y col. (26), quienes encontraron que el valor promedio (2.09 % por día) de desaparición del Cr51 de la sangre en sus pacientes, fue significativamente mayor que el promedio normal de 1.66 % por día. La disminución en el tiempo de vida de los hematíes no pudo ser relacionado con el nivel de bilirrubina sérica en dichos casos.

El aumento de la excreción de urobilinógeno en las heces es característico de la ictericia hemolítica. La excreción de urobilinógeno fecal, cuyo dosaje se realizó en siete de nuestros pacientes, oscilaba entre 72 y 310 mgr. por 24 horas, valores considerados como normales. Sólo en uno se vio elevación a 498 mgr., en el que, sin embargo, las otras pruebas realizadas descartaron evidencia de un trastorno hemolítico.

Aspecto bioquímico: Los Tests de función hepática. Por definición, la D. H. C. se caracteriza por una bilirrubinemia elevada como la única anomalía detectable. De ello nos ocuparemos en detalle más adelante. Sin embargo en la literatura sobre D. H. C. se reportan casos en los cuales ciertos aspectos de la función hepática no son normales.

Rozendaal, Comfort y Snell (52) señalaron una retención ligera, ocasional de bromosulfotaleína, lo que calificaron como una evidencia de verdadera disfunción hepática. No así Dameshek y Singer (19) y Meulengratch (48), quienes encontraron que la retención del colorante fue siempre normal en sus pacientes con esta alteración. En nueve de nuestros once casos se realizó esta prueba, habiéndose obtenido valores normales en todos, con excepción de uno, en el que hubo retención de 12 %.

Eanet y Brick (24) observaron anomalías ocasionales del test de la cefalina-colesterol y la atribuyeron a dificultades del laboratorio

Cuadro Nº 3. Tests de Función Hepática

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Dosaje de albúm. plasm. (mgr. %)	4.54	4.62	4.71	4.89	4.60	4.20	0.00	4.64	4.80	4.70	4.80
Dosaje de globul. plasm. (mgr. %)	3.06	3.20	2.77	2.86	2.50	1.50		2.62	2.60	2.70	2.70
Prueba cefalina-colesterol	—	++	—	—	+	—	—	—	—	—	—
Reacción del timol	—	++	—	—	+	—	—	—	—	—	—
Retención B.S.T. (% o los 45')	4	12	3.5	5	6	4	4	3	3		3
Tiempo de protrombina (segundos)	12"8	13"	12"5	13"	12"5	12"		12"	12"	12"	12"
Dosje. de fosfatasa alc. (u. K.A.)	11.5	10	9.6	10.2	8.6	8.6		9.6	8.2	8.2	9.2
Dosje. de colesterol (mgr. %)	242	175	231	215	231		185	224	150	250	180

inherentes a esta prueba. Este test se llevó a cabo en nuestros once pacientes; en todos fue negativo, con excepción de uno — el mismo que presentaba 12 % de retención de B. S. T.—, en el cual hubo una anormalidad de dos cruces.

Según Foulk y col. (26), tales hallazgos no excluyen el diagnóstico de D. H. C. Si esto representa un error de laboratorio, una disfunción hepática real o un estado transitorio, no hay nada cierto acerca de ello.

Tests de función hepática se llevaron a cabo en todos nuestros pacientes. El número de anomalías en cada función específica figura en el Cuadro 3. Las anomalías encontradas fueron pocas y de menor grado. Los estudios sobre bilirrubina sérica están consignados en un cuadro aparte.

La elevación de la bilirrubina sérica en esta enfermedad está exclusivamente en relación con la bilirrubina de tipo indirecta. Generalmente la elevación no es muy grande. Los niveles de bilirrubina sérica en las series descritas son como sigue: en once casos de dos familias, reportados por Dameshek y Singer (19), osciló entre 0.79 y 13.10 mgr. %; en la serie de Alwall (1), fluctuó de valores normales a 9.3 mgr. %; Rozendaal y col. (52) presentaron en el 75 % de sus pacientes estudiados valores entre 3 mgr. o menos; en el grupo de Comfort (17), la cifra más alta fue de 10 mgr.; y un índice icterico que variaba entre 6 y 36 mgr., en los casos de Meulengratch (48). Casos individuales con cifras aún mayores han sido reportados (5).

El nivel de bilirrubina sérica en un mismo paciente, considerado individualmente, también puede sufrir fluctuaciones. Los casos en los cuales los valores iniciales son altos, a menudo caen dentro de límites casi normales después de su hospitalización (1, 46, 50, 52). Estados de nerviosidad han sido citados como causa del alto nivel inicial; pero el reposo físico puede ser también el factor responsable de la disminución después de hospitalizarse. Meulengratch (48) ha remarcado que la fatiga, la emoción y el alcohol suelen agravar la ictericia en la D. H. C. El y Alwall (1) encontraron que las infecciones intercurrentes son capaces de hacer notoria una hiperbilirrubinemia de este tipo, de evolución silenciosa. El ejercicio físico produjo un alza significativa de la bilirrubina sérica en los casos presentados por McMahon (46).

Las determinaciones de bilirrubina sérica hechas en nuestros pacientes figuran en el Cuadro 4. Los niveles iniciales en nuestra serie oscilaron entre 1.28 y 9.45 mgr. %, con un valor promedio de 4.05 mgr. Ocho de los pacientes tuvieron valores iniciales menores de 5 mgr. En

Cuadro Nº 4. Dosaje de Bilirrubinas Séricas (mgr. %)

VALORES MAXIMOS

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Bilirrubina Total	2.59	6.61	9.45	7.70	2.66	2.59	2.40	3.54	4.32	1.28	1.48
Bilirrubina Conjugada	0.42	1.43	0.63	0.49	0.21	0.42	0.30	0.30	0.54	0.24	0.24
Bilirrubina Libre	2.17	5.18	8.82	7.21	2.45	2.17	2.10	3.24	3.78	1.04	1.24

VALORES MINIMOS

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Bilirrubina Total	1.75	3.85	6.72	4.41	1.05	0.56	1.20	2.04	2.64	0.96	0.96
Bilirrubina Conjugada	0.42	0.77	0.70	0.84	0.35	0.21	0.30	0.24	0.24	0.12	0.12
Bilirrubina Libre	1.33	3.08	6.02	3.57	0.70	0.35	0.90	1.80	2.40	0.84	0.84

todos nuestros pacientes, con una sola excepción, se hizo más de una determinación de bilirrubina sérica; en todos ellos se observó una disminución respecto a los niveles iniciales; en tres casos el descenso alcanzó hasta valores normales.

Aspecto Radiológico: La Colectistografía. En 1935, Rozendaal, Comfort y Snell (52) observaron enfermedad de la vesícula en 29 % de sus pacientes quienes habían tenido ictericia del tipo de la D. H. C. Gilbert y col. (28) habían comentado anteriormente la alta incidencia de la litiasis biliar en pacientes con Colemia familiar simple.

En los ocho casos en que se hizo colectistografía, ésta resultó normal. Uno de los pacientes había sido colecistectomizado por padecer de litiasis vesicular, demostrada radiológicamente, dieciocho meses antes de diagnosticársele D. H. C.

Aspecto Anatómo-Patológico: La Biopsia Hepática. En todos los casos en que se hizo biopsia hepática a pacientes con D. H. C., los resultados fueron normales (1, 26, 40, 46, 50). En algunos pacientes de Hult (35) se encontró infiltración grasa en las células hepáticas, pero no había infiltración de células inflamatorias o fibrosis.

La biopsia-punción se practicó en nueve de nuestros once pacientes. En seis de ellos arrojó resultados completamente normales; en uno no se llegó a obtener muestra; en otro, se encontró moderada colestasis, y, finalmente, en otro, el patólogo informó un cuadro compatible con una hepatitis crónica reaccional inespecífica. Este último paciente reingresó al Servicio cuatro meses después por una gastroenteritis aguda —siempre icterico— aprovechándose la oportunidad para hacer una nueva biopsia, que en esta ocasión fue informada como de caracteres histológicos normales.

DIAGNOSTICO, PRONOSTICO Y TRATAMIENTO

Diagnóstico. El diagnóstico de Enfermedad de Gilbert debe plantearse frente a todo paciente joven, en buen estado general, cuyas únicas manifestaciones clínicas son astenia e ictericia leve y prolongada, que evolucionan en forma intermitente, generalmente en relación con stress emocional, esfuerzos físicos, infecciones intercurrentes o excesos alcohólicos. Desde el punto de vista del laboratorio, lo único detectable es una hiperbilirrubinemia, casi exclusivamente a expensas de la bilirrubina de reacción indirecta. En la sangre, no existen indicios de un trastorno hemolítico y la biopsia hepática revela histología normal.

La existencia de ictericia en otros miembros de la familia, abonaría a favor del diagnóstico.

Diagnóstico Diferencial. Debe hacerse con todas aquellas afecciones capaces de producir hiperbilirrubinemia de tipo indirecta.

La presencia de esplenomegalia, reticulocitosis, aumento de la fragilidad de los eritrocitos, esferocitosis y mayor excreción de urobilínogeno en las heces, conducen fácilmente al diagnóstico de anemia hemolítica.

Suele ser más difícil, y a veces imposible, distinguir la D. H. C. de una hiperbilirrubinemia post-hepática a predominio de bilirrubina indirecta. Sólo el hecho de haber una historia típica de hepatitis anterior al brote recurrente de ictericia leve, favorece el diagnóstico de un estado de post-hepatitis.

Aun cuando algunos observadores (50) creyeron que la biopsia hepática serviría para distinguir la hiperbilirrubinemia persistente como secuela de una hepatitis viral, de aquella producida por la D. H. C., esto no es una verdad invariable. Flood y James (25) encontraron arquitectura hepática normal en especímenes obtenidos por biopsia-punción en algunos pacientes con hiperbilirrubinemia post-hepática. Hult (35) hace hincapié en la incapacidad para distinguir la Enfermedad de Gilbert, y algunas formas post-hepatíticas por el método de la biopsia. Ya nos hemos referido anteriormente (Capítulo III) a la opinión de algunos autores (26, 39, 50) de que puedan existir formas adquiridas en la Enfermedad de Gilbert, subsecuentes a una hepatitis viral, que produciría una alteración en el mecanismo enzimático de la célula hepática, no detectable histológicamente.

Otros síndromes, dentro del grupo de las ictericias no hemolíticas, también deben ser distinguidos de la Enfermedad de Gilbert.

El Síndrome de Criqler y Najjar y la Hiperbilirrubinemia familiar transitoria, se diferencian únicamente por la edad de aparición —inmediatamente después del nacimiento—, y por la intensidad de la ictericia, aparte del defecto neurológico que suele presentarse en estos cuadros. Su diferenciación con la Enfermedad de Gilbert no es absoluta, ya que estudios posteriores podrían demostrar que se trata únicamente de diferencias de grado de un mismo defecto.

En los Síndromes de Dubin-Sprinz y de Rotor, que clínicamente son muy parecidos a la Enfermedad de Gilbert, la diferencia se establece por el tipo de bilirrubina que está elevada. Además en el Síndrome de Dubin-Sprinz existe un cuadro anátomo-patológico típico, con depósito del pigmento marrón en los hepatocitos.

Pronóstico y Tratamiento. El pronóstico de vida y bienestar general en las personas con D. H. C. ha sido descrito como excelente (17, 27, 48). En realidad, estas personas no deberían ser consideradas como pacientes, puesto que no adolecen de enfermedad alguna y su trastorno congénito es compatible con una vida normal. Por desgracia, a la mayoría de ellos se les ha hecho diagnósticos erróneos de hepatitis crónica o cirrosis y se les ha recomendado restricciones dietéticas y de actividad física; todo lo cual les ha creado el convencimiento de que son "lisiados del hígado".

No existe un tratamiento específico para estos pacientes. Lo fundamental es devolverles la calma y liberarlos del miedo a una falla hepática. Convencer al paciente que la ictericia no conduce a una insuficiencia hepática progresiva y a la muerte, es, a menudo, el mejor tratamiento sintomático que se puede dar.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Presentamos once casos de Disfunción Hepática Constitucional (Enfermedad de Gilbert), estudiados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Obrero de Lima.

Ubicamos esta enfermedad dentro del grupo de las Ictericias Crónicas no Hemolíticas por defectos congénitos en el metabolismo de la bilirrubina.

Se señala, de acuerdo con los nuevos conceptos sobre el metabolismo de la bilirrubina, que el mecanismo patogénico de esta enfermedad está en relación con una deficiente actividad de la glucoronil-transferasa, enzima encargada de la conjugación de la bilirrubina con el ácido glucurónico.

Se puntualiza el carácter familiar de este desorden.

En cuanto a la edad, hemos visto que se presenta en pacientes jóvenes, entre la segunda y tercera década de la vida.

Se establece que es una enfermedad de curso benigno, que evoluciona por ondas; en la cual, el único signo objetivable clínicamente, es una ictericia discreta. Fatiga y astenia son los síntomas que usualmente la acompañan.

Los períodos de exacerbación, están frecuentemente relacionados con estados de tensión emocional, esfuerzos físicos, infecciones intercurrentes o excesos alcohólicos.

Señalamos también, que todas las pruebas de función hepática son normales, con excepción de niveles elevados de bilirrubina sérica.

Esta es exclusivamente a expensas de la bilirrubina de reacción indirecta. Los niveles que alcanzaban en los casos que hemos estudiado estaban alrededor de los 4 mgr. %.

Así mismo, la biopsia hepática revela estructura histológica normal. Esta prueba es indispensable para ratificar el diagnóstico de Enfermedad de Gilbert.

Recalcamos que el pronóstico de las personas afectadas por esta disfunción, es excelente.

Se hace hincapié en la importancia de conocer esta entidad, para poder así formular un diagnóstico acertado; pero, más que todo, dar el pronóstico debido, evitándose, en estos pacientes que se ven ictericos, la angustia de creerse portadores de una grave enfermedad hepática.

BIBLIOGRAFIA

1. Alwall N.: On hereditary non-hemolytic bilirubinemia; *Acto Med. Scandinav.* 123:560, 1946.
2. Alwall N., Laurell C. B., Nilsby I.: Studies on heredity in cases of "non-hemolytic bilirubinemia without direct Von den Bergh reaction"; *Acto Med. Scandinav.* 124:114, 1946.
3. Arias I. M.: Gilbert's disease; *Bull. N.Y. Acad. Med.* 35:450, 1959.
4. Arias I. M.: Recent advances in the metabolism of bilirubin and their clinical implications; *M. Clin. North America.* 44:607, 1960.
5. Arias I. M., London I. M.: Bilirubin glucuronide formation in vitro: demonstration of a defect in Gilbert's disease; *Science* 126: 563, 1957.
6. Arias I. M., Wolfson S.: Inhibition of bilirubin conjugation in vitro by serum from infants with transient familial hiperbilirubinemia and serum from their mothers; *Gastroenterology*, 38:797, 1960.
7. Axelrod J., Schmid R., Hammaker L.: A biochemical lesion in congenital, non-obstructive, non-hemolytic jaundice; *Nature.* 180:1426, 1957.
8. Billing B. H.: The quantitative determination of bile pigments in serum using reverse phase partition chromatography; *Biochem. J.* 56:30, 1954.
9. Billing B. H., Cole P. G., Lathe G. H.: Increased plasma bilirubin in newborn infants in relation to birth weight; *Brit. M. J.* 2:1263, 1953.
10. Billing B. H., Lathe G. H.: The excretion of bilirubin as an esterglucuronide, giving the direct Von den Bergh reaction; *Biochem. J.* 63:6, 1956.
11. Billing B. H., Lathe G. H.: Bilirubin metabolism in jaundice; *Am. J. Med.* 24:111, 1958.
12. Brown A. K., Zuelzer W. W.: Studies on the neonatal development of the glucuronide conjugating system; *J. Clin. Invest.* 37:332, 1958.
13. Butt H. R.: Panel: Bilirubin metabolism; *Gastroenterology.* 36:161, 1959.
14. Cole P. G., Lathe G. H.: Separation of serum pigments giving direct and indirect Von den Bergh reaction; *J. Clin. Path.* 6:99, 1953.
15. Cole P. G., Lathe G. H., Billing B. H.: Separation of bile pigments of serum, bile and urine; *Biochem. J.* 57:514, 1954.

16. Comfort M. W.: Constitutional hepatic dysfunction; Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 10: 57, 1935.
17. Comfort M. W.: Constitutional hepatic dysfunction; M. Clin. North America. 29: 982, 1945.
18. Crigler J. F., Najjar V. A.: Congenital familial non hemolytic jaundice with kernicterus; Pediatrics. 10:169, 1952.
19. Dameshek W., Singer K.: Familial non-hemolytic jaundice: Constitutional hepatic dysfunction with indirect Van den Bergh reaction; Arch. Int. Med. 67: 259, 1941.
20. Delgado Febres E.: La bilirrubinemia: Tesis de Bachiller, Fac. de Med. de Lima, 1943.
21. De Oya J. C.: Las ictericias crónicas no hemolíticas; Rev. Clín. Esp. 74:355, 1959.
22. Dubin I. N., Johnson F. B.: Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells: New clinico-pathologic entity with report of 12 cases; Medicine, 33:155, 1954.
23. Dwyer J. H., McCue C. M.: The administration of sodium glucuronate to jaundiced newborn infants; Pediatrics. 24:400, 1959.
24. Eanet M. P., Brick I. B.: Constitutional hyperbilirubinemia: its differential diagnosis and the effect of steroid therapy; New England J. Med. 253:1062, 1955.
25. Flood C. A., James E. M.: Clinical and pathological findings in prolonged hepatitis; Gastroenterology, 8:175, 1947.
26. Foulk W. T., Butt H. R., Owen C. A., Whitcomb F. F., Mason H. L.: Constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's disease): its natural history and related syndrome; Medicine. 38:25, 1959.
27. Gilbert A., Lereboullet P.: La cholémie simple familiale; Semaine méd. 21:241, 1901.
28. Gilbert A., Lereboullet P., Herscher M.: Les trois cholémies congenitales; Bull. et mém. Soc. méd. hosp. Paris. 24:1203, 1907.
29. Gradsky G. M., Corbone J. V.: An enzymatic defect in constitutional non-hemolytic hyperbilirubinemia in the rat; Fed. Proc. 16:507, 1957.
30. Gunn C. H.: Hereditary acholuric jaundice in a new mutant strain of rats; J. Hered. 29:137, 1938.
31. Hartmann F.: Beobachtungen zum Icterus juvenilis intermittens; Deutsches Arch. Klin. Med. 202:107, 1955.
32. Havenback B. H., Wirtschoffer S. K.: Familial non-hemolytic jaundice with normal liver histology and conjugated bilirubin; New England J. Med. 262: 113, 1960.
33. Hoffman H. N.: Current concepts of bilirubin metabolism in jaundice; Am. J. Digest. Dis. 6:169, 1961.
34. Hoffman H. N., Whitcomb F. F., Butt H. R., Bollman J. L.: Bile pigments of jaundice; J. Clin. Investg. 39:132, 1960.
35. Hult H.: "Cholémie simple familiale" (Gilbert's disease) and posthepatic states without fibrosis of liver; Acta Med. Scandinav. 138:1, 1950.
36. Israels L. G., Suderman H. J., Ritzman S. E.: Hyperbilirubinemia due to an alternate path of bilirubin production; Am. J. Med. 27:693, 1959.

37. Isselbacher K. J., McCarthy E. A.: Identification and analysis of non-glucoronide conjugates of bilirubin in human bile; *Clin. Research.* 7:34, 1959.
38. Jeliu G., Schmid R., Gellis S.: Administration of glucuronic acid to icteric newborn infants; *Pediatrics.* 23:42, 1959.
39. Kalk H., Wildhirt E.: Die post hepatitische hiperbilirubinämie, eine häufige folgenkrankheit hepatitis, *Med. Klin.* 50:1289, 1955.
40. Krarup N. B., Roholm K.: Leberbiopsie bei Icterus intermittens juvenilis. Histalogische untersuchungen; *Klin. Wchnschr.* 20:193, 1941.
41. Lothe G. H., Walker M.: An enzyme defect in human neonatal jaundice and in Gunn's strain of jaundiced rats; *Biochem. J.* 67:9, 1957.
42. Lothe G. H., Walker M.: The inhibitory effect of human pregnancy serum, neonatal serum and steroids on the conjugation of bilirubin in rat-liver slices; *Biochem. J.* 68:6, 1958.
43. Lothe G. H., Walker M.: The syntesis of bilirubin glucoronide in animal and human liver; *Biochem J.* 70:705, 1958.
44. Malloy H. T., Loewenstein L.: Hereditary jaundice in rat; *Canad. Med. Assoc. J.* 42:122, 1940.
45. Manson J. S.: Hereditary icterus of familial acholuric jaundice; *Brit. M. J.* 1:131, 1928.
46. McMahon F. G.: Effect of prednisolone, physical activity, fact intake, and choleretic agents on the serum bilirubin level in a case of constitutional hepatic disfunction (Gilbert's disease); *Gastroenterology*, 32:325, 1957.
47. Meulengratch E.: Icterus intermittens juvenilis (Chronischer intermittierender juveniler subikterus); *Klin. Wchnschr.* 18:118, 1939.
48. Meulengratch E.: Review of chronic intermittent juvenile jaundice; *Quart. J. Med.* 16:83; 1947.
49. Pérez V., Lotti C.: Nuevos conceptos sobre ictericia; *Prensa Méd. Argent.* 47: 3033, 1960.
50. Reichman S., Davis W. D.: The recognition and differential features of indirect reacting hyperbilirubinemia; *Ann. Int. Med.* 46:523, 1957.
51. Rotor A. B., Manahan L., Florentin A.: Familial non-hemolytic jaundice with direct Van den Bergh reaction; *Acto med. Philippino.* 5:37, 1948.
52. Rozendaal H. M., Comfort M. W., Snell A. M.: Slight and latent jaundice; significance of elevated concentrations of bilirubin giving indirect Van den Bergh reaction; *J.A.M.A.* 104:374, 1935.
53. Schachter D.: The nature of the glucoronide in direct reacting bilirubin; *Science.* 126:507, 1957.
54. Schiff L., Billing B. H.: Congenital defects in bilirubin metabolism as seen in the adult; *Gastroenterology*, 37: 595, 1959.
55. Schiff L., Billing B. H., Oikowa Y.: Familial non-hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum; a case study. *New England J. Med.* 260: 1315, 1959.
56. Schmid R.: Direct-reacting bilirubin, bilirubin glucoronide, in serum, bile and urine; *Science*, 124:76, 1956.
57. Schmid R.: Jaundice and bilirubin metabolism; *Bull N. York Acad. M.* 35:753, 1959.
58. Schmid R., Axelrod J., Hammaker L., Rosenthal I. M.: Congenital defects in bilirubin metabolism; *J. Clin. Invest.* 36:927, 1957.

59. Schmid R., Axelrod J., Hammaker L., Swarm R. L.: Congenital jaundice in rats, due to a defect in glucuronide formation; *J. Clin. Invest.* 37:1123, 1958.
60. Sprinz H., Nelson R. S.: Persistent non-hemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrome-like pigment in liver cells; report of four cases; *Ann. Int. Med.* 41:952, 1954.
61. Talafant E.: Properties and composition of bile pigment, giving direct diazoreacting; *Nature.* 178:312, 1956.
62. Velochaga R.: Ictericia no hemolítica familiar; Tesis de Bochiller, Fac. de Med. de Lima, 1954.
63. Weber F. P.: Remarks regarding chronic jaundice, *Quart. J. Med.* 17:81, 1948.