

Síndrome de Gilbert: estudio de 12 observaciones y revisión de la bibliografía médica

Y. Delgado Peña, J. Fleta Zaragoza, A. Lázaro Almarza, M. Gracia Casanova, A. Jiménez Vidal, J. Olivares López
Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa». Zaragoza

Resumen

El síndrome de Gilbert es el hallazgo de hiperbilirrubinemia indirecta leve-moderada con pruebas de función hepática normales y sin signos de hemólisis. Es un trastorno hereditario del metabolismo de la bilirrubina, benigno, con una prevalencia mundial cercana al 10%. Tiene un patrón de herencia variable, con polimorfismo genético. Se diagnostica mediante pruebas confirmatorias de provocación, como la prueba del ayuno, aunque el diagnóstico definitivo es genético. Su pronóstico es bueno y actualmente se discute sobre los diversos efectos de la hiperbilirrubinemia.

En este artículo, se revisan los casos diagnosticados de síndrome de Gilbert en el servicio de pediatría de un hospital universitario en los últimos años, y se describen las principales características halladas.

Palabras clave

Hiperbilirrubinemia, síndrome de Gilbert, ictericia, metabolismo de la bilirrubina

Abstract

Title: Gilbert's syndrome: a study of 12 observations and review of the literature

Gilbert's syndrome is characterized by a mild or moderate elevation of unconjugated bilirubin, with normal liver function and no evidence of hemolysis. It is a benign inherited disorder of bilirubin metabolism, with a worldwide prevalence of nearly 10%. It has a variable pattern of inheritance, with genetic polymorphism. Diagnosis is based on a confirmatory provocation test, such as the fasting test, although the definitive diagnosis requires a genetic study. The prognosis is good and, at the present time, the varied effects of hyperbilirubinemia are a matter of debate. The cases of Gilbert's syndrome diagnosed in the pediatric service of a university hospital in recent years were reviewed and the main characteristics are described.

Keywords

Hyperbilirubinemia, Gilbert's syndrome, jaundice, bilirubin metabolism

Introducción

Desde el inicio de siglo xx se han documentado alusiones al síndrome de Gilbert (SG); en el año 1901 ya se describía como una ictericia de curso crónico y fluctuante. El SG está definido como el hallazgo de hiperbilirrubinemia indirecta o no conjugada con niveles leves-moderados, en presencia de una función hepática normal y ausencia de hemólisis. Aunque es infrecuente, puede haber hemólisis subclínica, constatada en algunos estudios por la medición de índices de catabolismo agudo del grupo hemo. La biopsia hepática es normal, pero pueden presentarse alteraciones ultraestructurales. Este trastorno hereditario del metabolismo de la bilirrubina es de tipo benigno, alcanza una prevalencia en la población mundial del 5-10% y afecta predominantemente a varones con una relación hombre/mujer de 4:1. El SG es la segunda causa de hiperbilirrubinemia después de las anemias hemolíticas¹.

Casos clínicos

Se presentan las principales características de 12 casos clínicos recogidos tras una revisión de historias clínicas de pacientes ingresados en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario, desde 1994 hasta la actualidad, con diagnóstico de SG. El 50% de los casos eran varones; en ninguno de los pacientes se hallaron antecedentes familiares de ictericia recurrente o diagnóstico de SG, u otra alteración del metabolismo de la bilirrubina. Todos cumplían con los requisitos diagnósticos de SG, pues sus transaminasas y el resto de pruebas de función hepática resultaron normales, no mostraron signos de hemólisis ni de ninguna otra entidad etiológica que explicara la hiperbilirrubinemia. A todos se les realizó una ecografía abdominal, que resultó normal, y no se halló ninguna asociación de colelitiasis. Se realizó a los pacientes la prueba del ayuno de 400 kcal durante 24 horas, salvo en el caso de la anorexia nerviosa, que estaba contraindicado. En un caso se

TABLA 1

Principales características de los casos estudiados

Edad (años) y sexo	Motivo de consulta	Antecedente de ictericia neonatal	Niveles de bilirrubina anteriores a la prueba del ayuno (mg/dL)		Niveles de bilirrubina posteriores a la prueba del ayuno (mg/dL)	
13, M	Hallazgo incidental de hiperbilirrubinemia	Desconocido	BT* 1,2	BD** 0,4	BT* 2,3	BD** 0,1
13, F	Hallazgo incidental de hiperbilirrubinemia	Desconocido	1,3	0,4	2,6	0,3
12, F	Ictericia cutánea	Desconocido	1,28	0,37	4,56	0,61
12, F	Hallazgo incidental de hiperbilirrubinemia	Negativo	1,7	0,6	4,7	1
15, F	Dolor abdominal e ictericia cutánea	Negativo	1,69	0,55	2,90	0,58
18, M	Hallazgo incidental de hiperbilirrubinemia	Negativo	1,29	0,33	2,94	0,62
12, M	Dolor en el hipocondrio derecho	Positivo. Sin fototerapia	2,2	0,6	3,6	0,9
10, F	Ictericia cutánea	Positivo. Sin fototerapia	1,78	0,44	3,43	0,65
16, F	Hiperbilirrubinemia durante el estudio de anorexia nerviosa	Desconocido	1,73	0,19	NR	NR
14, M	Ictericia cutánea	Negativo	2,94	0,62	9,91	0,66
12, M	Ictericia cutánea	Positivo. Sin fototerapia	4,98	0,43	7,74	0,49
15, M	Ictericia cutánea intermitente	Desconocido	1,70	0,52	3,20	0,30

*Niveles de bilirrubina total en sangre. **Niveles de la fracción de bilirrubina directa en sangre. F: femenino; M: masculino; NR: no realizada.

confirmó el diagnóstico con la prueba del fenobarbital. En la tabla 1 se muestran las características de los pacientes estudiados.

Discusión

La UDP (*uridinedifosfogluconate*) glucoroniltransferasa, en su isoforma enzimática 1A1, ubicada en el cromosoma 2q37, es la responsable del proceso de conjugación de la bilirrubina indirecta para lograr su solubilización y, por tanto, su excreción. Las mutaciones en el exón, que es la porción del ADN que lleva el código genético, o de sus promotores, pueden producir deficiencias estructurales o funcionales en la enzima y, como consecuencia de ello, una alteración en la conjugación de la bilirrubina y, por tanto, hiperbilirrubinemia. Estas mutaciones se muestran como resultado de un gran espectro de posibilidades de afectación del gen, por lo que, según su localización, la enzima tendrá una función disminuida o ausente, con lo que se presentará el SG o los síndromes de Crigler-Najjar. El SG es una entidad de herencia variable, con polimorfismo genético¹⁻⁴. El cambio más comúnmente encontrado en los pacientes con SG es la inserción de un TA adicional a la secuencia TATAA del gen promotor de la enzima. Esta alteración se produce en individuos homocigotos para la variante del promotor que tiene 7 repeticiones, (TA)TAA7 (7/7), o incluso 6 repeticiones, (TA)TAA6

(6/6), y para los heterocigotos cuyo alelo tiene las 2 variantes anteriores de su promotor (6/7). Su importancia radica en que se ha constatado una relación inversa entre el número de repeticiones y la actividad del gen promotor: a mayor número de secuencias repetidas, la actividad de la UDP-glucoroniltransferasa desciende. La variante genética anteriormente descrita sólo se ha manifestado clínicamente en algunos individuos homocigotos, por lo que se cree que existe además la influencia de otros factores considerados icterogénicos para que su fenotipo se exprese; por ejemplo, la presencia concomitante de determinados defectos genéticos en los mecanismos de transporte hepático o captación hepática como alteraciones en las proteínas Z o Y⁴. La transcripción (TA)TAA7 (7/7) se ha renombrado recientemente como UGT1A1*28, y se sabe que disminuye la conjugación de bilirrubina en cerca de un 80% de los casos, en individuos homocigotos⁵; antes se describía que ésta apenas alcanzaba a reducir la actividad de la UDP-glucoroniltransferasa en un 30%¹.

Las personas de raza blanca, y algunas del sudeste asiático con SG, tienen mutaciones en el área codificante del gen (exón) como principal mecanismo del error genético, a diferencia de lo observado en la raza negra, en que el polimorfismo del promotor previamente descrito es lo más frecuente^{4,6}. La mutación más común de este grupo se detecta en el nucleótido 211, en el que el aminoácido arginina reemplaza al de glicina en la

posición 71, conocida como G71R. Tanto para los individuos homocigotos como para los heterocigotos, la mutación G71R está relacionada con la hiperbilirrubinemia y no requiere la presencia de otros factores para su expresión; ésta decrece la actividad enzimática al 32% de lo normal para los homocigotos y al 60% para los heterocigotos⁶. La explicación de la base genética del SG es un asunto en constante estudio, que se inició hace más de 10 años. Al identificar un caso, los miembros de la familia deben ser evaluados y aconsejados respecto a los posibles embarazos, y establecer un seguimiento de sus descendientes. Aproximadamente el 50% de la población tiene al menos un alelo del gen promotor del SG⁵.

Se manifiesta clínicamente por una ictericia intermitente, habitualmente desde la segunda década de vida, cuando la persona se expone a episodios estresantes, como intervenciones quirúrgicas o ayunos prolongados^{1,3}, aunque se halla frecuentemente en los análisis habituales entre la tercera y la cuarta década de la vida². También se puede presentar un dolor abdominal leve y difuso, de predominio en el hemiabdomen superior, náuseas y un ocasional malestar general^{1,7}.

Los niveles de bilirrubina en individuos afectados de SG son generalmente discretos (bilirrubina total de 1-6 mg/dL), y no superan la cifra de bilirrubina total de 15 mg/dL a menos que se encuentre otra entidad asociada que produzca hiperbilirrubinemia^{1,5}. Tal es el caso de la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) que, si se presenta concomitantemente con el SG, podría alcanzar niveles elevados de bilirrubina indirecta y producir kernícterus. Un 31,6% de los individuos heterocigotos con SG y G6PD asociada tiene cifras muy elevadas de bilirrubina, mientras que para los individuos homocigotos esta probabilidad ascenderá hasta un 50%⁵.

Las pruebas confirmatorias de provocación para el diagnóstico del SG comprenden la prueba del ayuno y la de administración de ácido nicotínico. La primera es la más común, y consiste en medir la elevación de los niveles de bilirrubina total e indirecta después de 24 horas de restricción calórica (aporte diario de 400 kcal), los cuales deberán aumentar al menos un 100% sobre la medición basal; la segunda consiste en la inyección intravenosa de 50 mg de ácido nicotínico, que aumenta la concentración total de bilirrubina a más de 3 mg/dL en 2 horas sin alterar los niveles de bilirrubina directa^{8,9}. Esta última actualmente está en desuso por ser invasiva⁸.

Otra prueba aceptada es la del uso de fenobarbital (2-5 mg/kg/día durante 5 días) tras el resultado positivo de la prueba del ayuno, pues este medicamento actúa como inductor de la actividad enzimática de la UDP-glucoroniltransferasa y los valores hallados de hiperbilirrubinemia se normalizan tras esta intervención¹.

El diagnóstico definitivo es la determinación de la alteración genética mediante el diagnóstico molecular de la enfermedad con el empleo de técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa o la secuenciación directa del gen, pero en la actualidad no se usa habitualmente (tan sólo para estudios de investigación) debido a su coste y laboriosidad^{1,8,9}. El análisis

genético es especialmente útil en los casos de sospecha de SG, en los que no se pueden usar los métodos anteriormente descritos dada su comorbilidad, como la prueba del ayuno en los pacientes con anorexia nerviosa¹⁰. En otros intentos de búsqueda de métodos diagnósticos para el SG, está la prueba de rifampicina, que, como medicamento inductor de las isoenzimas del citocromo P450, compete por las vías de excreción hepática y eleva los niveles de bilirrubina. No se conoce que tenga un efecto directo sobre la UDP-glucoroniltransferasa, pero en los pacientes con SG se ha observado que produce una considerable hiperbilirrubinemia. La discusión de esta prueba radica en su efecto de hiperbilirrubinemia en los individuos sanos, pero, según los diferentes estudios, los niveles de bilirrubina en estos sujetos, tras la estimulación con rifampicina, no superan los límites normales. La dosis y los niveles determinados para el diagnóstico se encuentran en 900 mg de rifampicina por vía oral, con una determinación posterior de bilirrubina absoluta mayor de 1,9 mg/dL a las 2 o 6 h, tras niveles normales y sin condiciones de ayuno o estrés, o el uso de 600 mg de rifampicina por vía oral con medición a las 12 horas y el hallazgo de niveles superiores de bilirrubina total sobre 2,4 mg/dL y de bilirrubina indirecta mayor de 1,3 mg/dL⁷. Estos últimos límites tiene una especificidad del 93,3 y el 100%, y una sensibilidad del 93,8 y el 100%, respectivamente⁸.

El diagnóstico diferencial se realiza con otras causas de hiperbilirrubinemia, especialmente de la fracción indirecta, como la entidad de Crigler Najjar tipo II, entre las hereditarias, las anemias hemolíticas, las alteraciones de la captación hepática de bilirrubina, los fármacos que producen deficiencia adquirida de la UDP-glucoroniltransferasa, como el cloranfenicol, los contrastes, la vitamina K o alteraciones en la conjugación por inmadurez, como la ictericia fisiológica del recién nacido¹.

Entre las entidades asociadas al SG que aumentan notablemente el riesgo de hiperbilirrubinemia grave destacan las siguientes: déficit de G6PD, betatalasemia, anemia de células falciformes y enfermedad hemolítica del recién nacido; esta última suele presentarse con ictericia prolongada con hiperbilirrubinemia intensa y recurrente que, si no se trata, podrá provocar una afectación del sistema nervioso central^{4,5}.

Los pacientes con SG también tienen un riesgo inherente asociado de colelitiasis^{11,12}. El mayor factor de riesgo de formación de cálculos biliares en los niños es la anemia hemolítica, así como ser pretérmino extremo, la ictericia neonatal prolongada, las enfermedades hepáticas y las alteraciones congénitas del tracto biliar, entre otros. Se ha hallado en los niños con un diagnóstico de colelitiasis, un concomitante diagnóstico de SG y la determinación de alteración del genotipo UGT1A1 y su transcripción (TA)TAA7 (7/7) del gen promotor como la causa más frecuentemente asociada (36,7%). En estudios previos se había demostrado el riesgo aumentado de cálculos biliares en pacientes con SG y concomitante esferocitosis hereditaria, betatalasemia e incluso anemia de células falciformes¹².

No se ha determinado que el SG forme parte de otros síndromes o enfermedades que condicionen su aparición. Reciente-

mente, se ha diagnosticado SG en una familia (un padre y sus 3 hijas) con diagnóstico previo de neurofibromatosis tipo I, tras comprobarse que la hiperbilirrubinemia no correspondía a una elevación de la bilirrubina por una afectación hepática de la enfermedad ni a neurofibromas obstructivos de los conductos biliares u otros tumores; asimismo, se confirmó la alteración genética concomitante¹³.

La importancia del concepto de equilibrio entre la producción de bilirrubina y la conjugación que mantienen los niveles de ésta en rango fisiológico es que una alteración en éste es el mecanismo de la hiperbilirrubinemia. Los neonatos son el principal grupo de riesgo para el seguimiento de esta afección, sobre todo cuando alcanzan niveles muy elevados, dado el riesgo de kernícterus⁴. No todos los pacientes con ictericia neonatal requieren un estudio genético, pero sí los casos en que ésta persiste a pesar de la identificación y el control de las múltiples causas frecuentes en ese grupo de edad y los pacientes que tienen antecedentes familiares^{4,5}.

La bilirrubina es el mayor producto del catabolismo del grupo hemo, considerado durante décadas un metabolito peligroso para el cuerpo humano. No obstante, en las últimas revisiones ha presentado propiedades antioxidantes con consecuencias positivas, por lo que se ha replanteado su valor. Los marcadores hallados en el proceso de estrés oxidativo derivados de la bilirrubina reciben el nombre de biopirinas, y su estudio ha cobrado valor en situaciones de enfermedad isquémica, insuficiencia cardíaca, dermatitis atópica, estrés quirúrgico y hasta fisiológico, dadas las relaciones halladas en diferentes procesos, como sepsis por meningitis y enfermedad de Alzheimer, en que las biopirinas en el líquido cefalorraquídeo aumentaban notablemente sus concentraciones para participar como sustrato en los diferentes episodios catabólicos, lo cual sugiere que su participación tenía un efecto antioxidante. En pacientes con SG se ha observado que la excreción urinaria de biopirinas está disminuida, coincidiendo con un menor estrés oxidativo, lo que indica un gran efecto citoprotector de la hiperbilirrubinemia, pero aún no se han aclarado por completo sus mecanismos¹⁴. Algunos estudios han demostrado que su efecto antioxidante puede superar incluso el de la vitamina E¹⁵.

En el estudio Framingham, en el que se evaluó la relación entre los niveles de bilirrubina y los episodios de infarto agudo de miocardio en adultos, los niveles elevados de bilirrubina ($\geq 0,9$ mg/dL) se asociaron con un bajo riesgo cardiovascular, comparándose con los individuos cuyo valores eran $< 0,5$ mg/dL. Incluso este efecto protector de la bilirrubina era comparable con el de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)¹⁴. La prevalencia de enfermedad isquémica coronaria en la población con SG fue del 2%, comparada con la de la población en general, cuya prevalencia alcanza el 12%^{14,15}. Los altos niveles de bilirrubina se asocian con una disminución de hasta el 32% del riesgo de aterogénesis¹⁵.

La hiperbilirrubinemia se ha propuesto incluso como factor protector anticancerígeno y de otras enfermedades sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico, pero aún faltan estudios

que documenten este aspecto. Por otro lado, la hipobilirrubinemia también se ha relacionado con enfermedades mentales, como la depresión o la esquizofrenia¹⁴.

Entre los efectos deletéreos de la hiperbilirrubinemia, se describen determinadas situaciones, como la fibrosis pulmonar idiopática y las obstrucciones del tracto biliar¹⁴, aún no confirmadas, aparte de la conocida afección del sistema nervioso central. Durante muchos años, se consideró que el sistema auditivo era el tejido nervioso más sensible a la lesión por hiperbilirrubinemia, y que la sordera era entonces la anomalía neurológica más común en los niños con hiperbilirrubinemia crónica moderada-grave; pero algunos estudios recientes, sobre todo los realizados en pacientes con síndrome de Crigler Najjar de muchos años de evolución, demuestran que esta secuela es muy poco frecuente o casi nula. La ototoxicidad secundaria al notable aumento de la bilirrubina observado en recién nacidos, que sigue siendo un tema controvertido entre los diferentes autores, podría deberse a la influencia de otros factores propios de entidades concomitantes de este grupo de edad que cursan con ictericia, como la anoxia o las enfermedades virales congénitas¹⁶.

El SG como trastorno benigno no requiere tratamiento específico, salvo sintomático cuando afecta notablemente el componente estético, para lo cual se considera el uso del fenobarbital¹. Sin embargo, el conocimiento del defecto molecular específico podría contribuir al empleo de técnicas genéticas para su corrección, como en los casos de síndrome de Crigler Najjar, en el que el análisis molecular subyacente ha permitido el estudio de nuevas terapias, como la implantación de técnicas experimentales, que también se usan en otras entidades como la hipercolesterolemia familiar, o de transferencia de genes, en que se introduce el gen de la UGT1 y se recupera parcialmente la función ausente o deficiente⁸.

Conclusión

El SG es un trastorno benigno de una gran importancia diagnóstica en pediatría, principalmente en la adolescencia, y en ascenso entre los recién nacidos, dada la actual relevancia de los efectos fisiológicos de la hiperbilirrubinemia que aún están por aclarar y de las posibilidades de terapia genética para otros trastornos que genera el estudio y la identificación de su biología molecular. En nuestro medio, la enfermedad se comporta como lo descrito en la bibliografía médica mundial, pero se tiene un escaso conocimiento de las principales mutaciones que afectan a la población y de la verdadera prevalencia de este trastorno, por lo que deben llevarse a cabo nuevos estudios en la población española. ■

Bibliografía

1. Urgel M, Fleta J, Lázaro A, et al. Síndrome de Gilbert. Bol Pediatr Arag Rioj Sor. 2005; 35: 14-16.

-
2. Cotran R, Kumar V, Robbins S. Patología estructural y funcional, 6.^a ed. Madrid: McGraw Hill Interamericana, 1999.
 3. Watson KJ, Gollan JL. Gilbert's syndrome. *Baillere's Clin Gastroenterol.* 1989; 3: 337-355.
 4. Kaplan M, Hammerman C, Maisels M. Bilirubin genetics for the nongeneticist: hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. *Pediatrics.* 2003; 111: 886-893.
 5. Facchini F, De Assis A. Persistent neonatal hyperbilirubinemia resulting from Gilbert's syndrome in association with RhD haemolytic disease. *J Pediatr.* 2005; 81: 421-424.
 6. Yoshihiro M, Koshiro N, Hiroshi S, et al. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronyltransferase polymorphism. *Pediatrics.* 1999; 103: 1.224-1.227.
 7. Tunnessen W. Signs and symptoms in pediatrics, 2.^a ed. Filadelfia: Lippincott Company, 2005; 77-84.
 8. Mousavi S, Malek M, Babaei M. Role of overnight rifampin test in diagnosing Gilbert's syndrome. *Indian J Gastroenterol.* 2005; 24: 108-110.
 9. Marco J. Identificación de defectos moleculares en las enfermedades hepáticas. Ejemplos recientes. *Rev Med Chile.* 1999; 24: 127-130.
 10. Maruo Y, Wada S, Yamamoto K, et al. A case of anorexia nervosa with hyperbilirubinaemia in a patient homozygous for a mutation in the bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene. *Eur J Pediatr.* 1999; 158: 547-549.
 11. Arita J, Suguwara T, Hashimoto T, et al. Liver resection in patients with Gilbert's syndrome. *Surgery.* 2003; 134: 835-837.
 12. Kitsiou-Tzeli S, Kanavakis E, Tzetis M, et al. Gilbert's syndrome as a predisposing factor for idiopathic cholelithiasis in children. *Hematologica.* 2003; 88: 1.193-1.194.
 13. Kocer U, Uysal A, Sungur N, et al. Familial neurofibromatosis-1 and Gilbert syndrome. *Dermatol Surg.* 2003; 29: 759-765.
 14. Vitek L. Impact of serum bilirubin on human diseases. *Pediatrics.* 2005; 115: 1.411-1.412.
 15. Sedlak T, Snyder S. Bilirubin benefits: cellular protection by a biliverdin reductase antioxidant cycle. *Pediatrics.* 2004; 113: 1.776-1.779.
 16. Suresh G, Lucey F. Lack of deafness in crigler-Najjar syndrome type 1: a patient survey. *Pediatrics.* 1997; 100: 5-9.