

Hepatectomía derecha extendida por colangiocarcinoma intrahepático en un paciente con síndrome de Dubin-Johnson*

Drs. CRISTIAN GAMBOA C.¹, RICARDO YÁÑEZ M.¹, JORGE MARTÍNEZ C.¹, MARCO ARRESE J.², BRUNO NERVI N.³, YERKO BORGHIERO E.³, JAVIERA TORRES M.⁴, NICOLÁS JARUFE C.¹

¹ Departamento de Cirugía Digestiva.

² Departamento de Gastroenterología.

³ Departamento de Oncología.

⁴ Departamento de Anatomía Patológica.

Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile.

Abstract

Hepatectomy for cholangiocarcinoma in one patient with Dubin Johnson syndrome

Dubin-Johnson syndrome (SDJ) is a rare benign autosomal recessive congenital disease that causes jaundice. We report a 71 years old male with a Dubin Johnson syndrome diagnosed at the age of 40. On an ultrasound examination and magnetic resonance imaging, a liver tumor was found, that was excised. The pathology report showed a cholangiocarcinoma. During the postoperative period, the patient had a hyperbilirubinemia that subsided slowly. There are reports of hyperbilirubinemia of difficult management after hepatectomy in patients with Dubin-Johnson syndrome.

Key words: Dubin Johnson, hepatectomy, cholangiocarcinoma.

Resumen

El síndrome de Dubin-Johnson (SDJ) es una patología benigna, familiar, con carácter autosómico recesivo y de aparición poco frecuente. Consiste en un defecto en la excreción hepática de la bilirrubina conjugada que permite su entrada al canalículo biliar, manifestando un cuadro clínico de ictericia silente. La asociación de esta enfermedad con colangiocarcinoma intrahepático es excepcional, siendo difícil la sospecha precoz de este diagnóstico y también el manejo de la ictericia postoperatoria. El objetivo de este trabajo es describir un caso clínico con estas características y revisión de la literatura existente. Se presenta a un paciente de sexo masculino de 71 años de edad, con antecedente de síndrome de Dubin-Johnson diagnosticado a los 40 años. Asintomático, en exámenes de rutina se encuentra un tumor hepático en la ecotomografía abdominal, que luego se corrobora en la TAC y RNM, mide aproximadamente 10 cm de diámetro, de ubicación central y derecho. Resto de estudio no muestra diseminación. Se realiza laparoscopia diagnóstica y ecografía intraoperatoria confirmando lo visto por imágenes, y se decide convertir a laparotomía para efectuar hepatectomía derecha extendida. Biopsia rápida y diferida informan colangiocarcinoma. Evolucio-

*Recibido el 16 de Septiembre de 2008 y aceptado para publicación el 12 de Noviembre de 2008.

Correspondencia: Dr. Nicolás Jarufe C.
Marcoleta 352, Santiago, Chile. Fax 56-2-3543462
E-mail: njarufe@med.puc.cl

na favorablemente en el postoperatorio, con hiperbilirrubinemia sostenida de lenta resolución. La asociación de hepatectomía con síndrome de Dubin-Johnson es de muy baja frecuencia, existiendo poca literatura al respecto. Se ha descrito que la hiperbilirrubinemia en el postoperatorio es de difícil manejo, sin embargo, en este caso el paciente evolucionó favorablemente sin necesidad de alguna terapia específica.

Palabras clave: Síndrome de Dubin-Johnson, hepatectomía, colangiocarcinoma.

Introducción

El síndrome de Dubin-Johnson es una patología benigna de tipo familiar de carácter autosómico recesivo¹. Esta enfermedad ocurre en todas las razas, nacionalidades y en ambos sexos². Es de baja frecuencia, excepto en judíos-persas donde la incidencia es 1: 3.000³. Se caracteriza por presentar ictericia intermitente e hiperbilirrubinemia de tipo directa no hemolítica, que se debe a una alteración en la excreción hacia el canalículo biliar de la bilirrubina conjugada con glucuronato. La ictericia puede aparecer o exacerbarse con el stress, embarazo o con el uso de anticonceptivos orales². Se observa en estos pacientes el hígado de color oscuro y en la histología es característico encontrar gránulos pigmentados en el citoplasma de los hepatocitos^{4,5}. Esta patología es de curso benigno y no requiere tratamiento específico. Se ha reportado que pacientes portadores de síndrome de Dubin-Johnson sometidos a alguna cirugía abdominal no hepática, como por ejemplo colecistectomía, cirugía de úlcera gástrica, de vólvulo de sigmoides o apendicectomía han tenido buenos resultados⁶; sin embargo, se ha planteado que en pacientes con esta enfermedad y que son sometidos a hepatectomía cabría algún rol a la hemofiltración en caso de persistir con niveles elevados de bilirrubina o factor de crecimiento celular hepático (HGF) en el postoperatorio⁷⁻⁹.

El objetivo de este trabajo es describir el caso clínico de un paciente portador de SDJ que fue sometido a una hepatectomía derecha extendida por presentar colangiocarcinoma intrahepático y su manejo postoperatorio.

Caso Clínico

Paciente de sexo masculino de 71 años de edad, que es evaluado en el hospital clínico de la Universidad Católica de Chile, con los siguientes antecedentes mórbidos: síndrome de Dubin-Johnson diagnosticado hace 31 años, diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada hace cinco años con tratamiento dietético actual y buen control metabólico, porfiria cutánea tarda diagnosticada hace 7 años. Antecedente quirúrgico de neoplasia vesical superficial tratada con resección local endoscópica hace cinco años

y re-resección hace 3 años; esta neoplasia se encuentra sin recidiva actual. Tiene dos de cinco hermanos con síndrome de Dubin-Johnson.

Encontrándose totalmente asintomático consulta en Marzo de 2008 con nutriólogo para bajar de peso, se le realiza ecotomografía abdominal que informa tumor hepático, TAC de abdomen y pelvis muestran un gran tumor hepático central y derecho (Figura 1); se realiza estudio de diseminación, el cual es negativo y exámenes preoperatorios que se encuentran dentro de rangos de normalidad.

Exámenes de laboratorio

Hemoglobina 14,4 gr/dL, leucocitos 4.500/mm³, SGOT 23 U/L (10-40), SGPT 24 U/L (10-55), GGT 62 U/L (4-50), fosfatasas alcalinas 62 U/L (45-115), bilirrubina total 1,45 mg/dL (0-1), bilirrubina directa 0,62 mg/dL (0-0,2), tiempo de protrombina 89%, albúmina 4,8 gr/dL (3,5-5), AFP 31,1 UI/mL (< 10), CEA 1,2 ng/mL (< 5), CA19-9 < 2,5 UI/mL (hasta 37), HbsAg (-), HCV no reactivo.

Cirugía

El 2 de abril de 2008 se realiza laparoscopia diagnóstica y ecotomografía intraoperatoria que confirma el diagnóstico imagenológico, sin evidenciar diseminación intraperitoneal, con hígado remanente de buen aspecto y sin lesiones, por lo cual se decide convertir a laparotomía para realizar hepatectomía derecha extendida (segmentos 1, 4, 5, 6, 7 y 8). Se realiza biopsia intraoperatoria de la pieza que informa borde (+) en segmento cercano a la vena suprahepática derecha, se realiza re-resección la cual es informada como (-) a la biopsia. Se completa la cirugía sin complicaciones (Figura 2).

Histología

El examen microscópico informa adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado y la inmunohistoquímica determina que el origen del tumor es pancreato-biliar. En el parénquima normal, no tumoral, en el citoplasma de hepatocitos centrolobulillares se observa granos de pigmento café, refringente, de tipo Dubin-Johnson (Figura 2).

Evolución postoperatoria

El paciente evoluciona en buenas condiciones generales; sin embargo, cursa con hiperbilirrubinemia conjugada persistente que se hace evidente

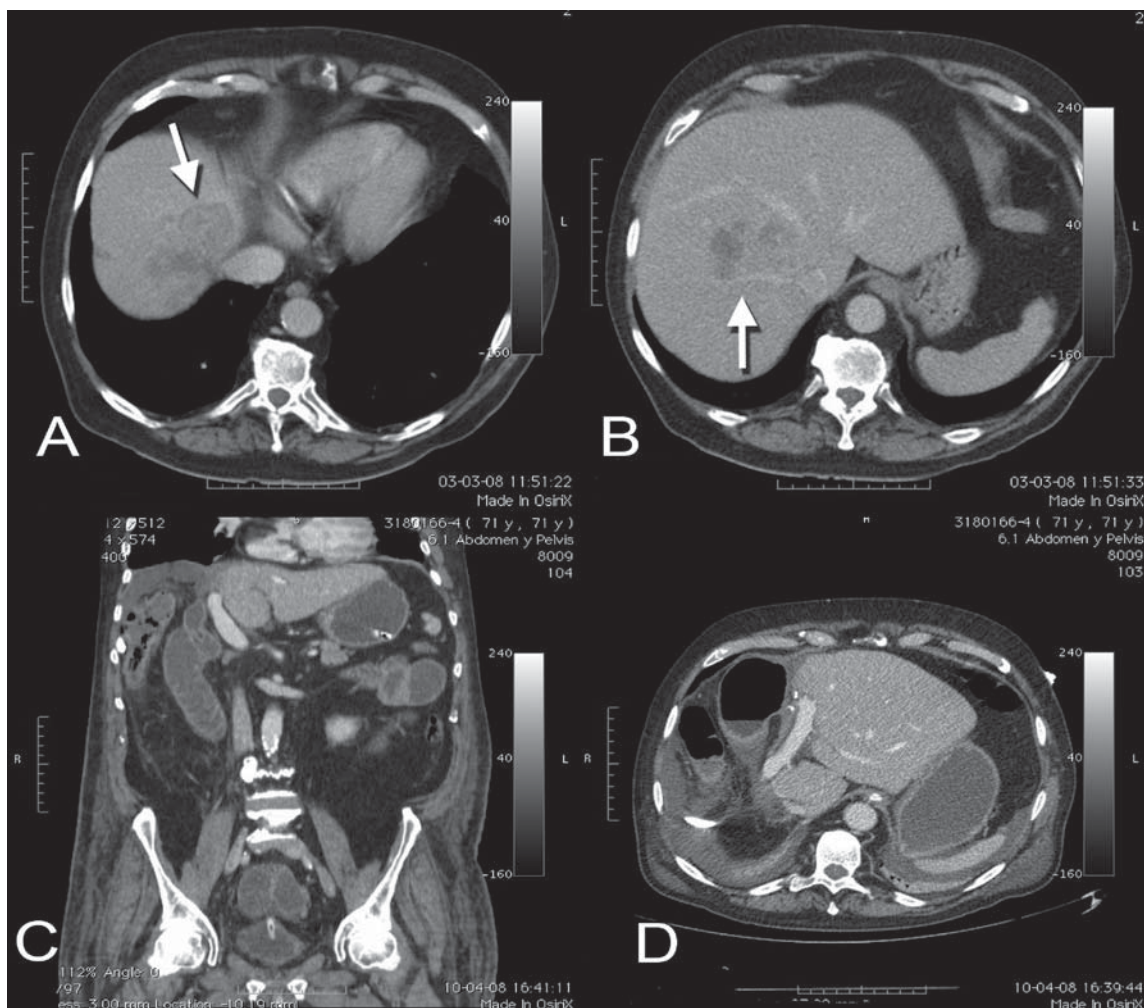


Figura 1. A y B: TAC preoperatorio donde se observa gran tumor hepático central y derecho (flechas). C y D: TAC postoperatorio donde se visualiza el hígado remanente luego de realizada la hepatectomía derecha extendida.

al 3^{er} día postoperatorio, alcanzando un nivel máximo de bilirrubina total y directa al 16^o día postoperatorio, con valores de 15,7 mg/dL y 10,8 mg/dL respectivamente. Se mantiene en valores elevados por aproximadamente 120 días y luego regresa a valores similares al preoperatorio sin mediar tratamiento específico (Figura 3 y 4). No presenta signos, síntomas, ni alteración del resto de los exámenes que sean sugerentes de insuficiencia hepática.

Previo a tratamiento adyuvante se realiza nueva cintigrafía ósea que muestra lesión en vertebra T10 y en isquion derecho. Se biopsia la primera de estas lesiones y es informada como metástasis de carcinoma. Se realiza actualmente radioterapia a lesión de T10, y se encuentra el paciente en buenas condiciones y sin dolor.

Discusión

El SDJ es una patología que se caracteriza por presentar ictericia silente, y dada su baja prevalencia es menos frecuente aún su asociación con colangiocarcinoma intrahepático. Puede ser factible que la aparición de este signo en un paciente con SDJ pueda retardar el diagnóstico del tumor hepático. En este caso, el paciente se encontraba asintomático y sin ictericia al momento de su consulta, la cual es por motivos ajenos a la patología hepática, por lo tanto, no nos parece que su enfermedad de base (síndrome de Dubin-Johnson) haya enmascarado o retrasado el diagnóstico y tratamiento del colangiocarcinoma intrahepático.

El estudio del tumor hepático se realizó como en

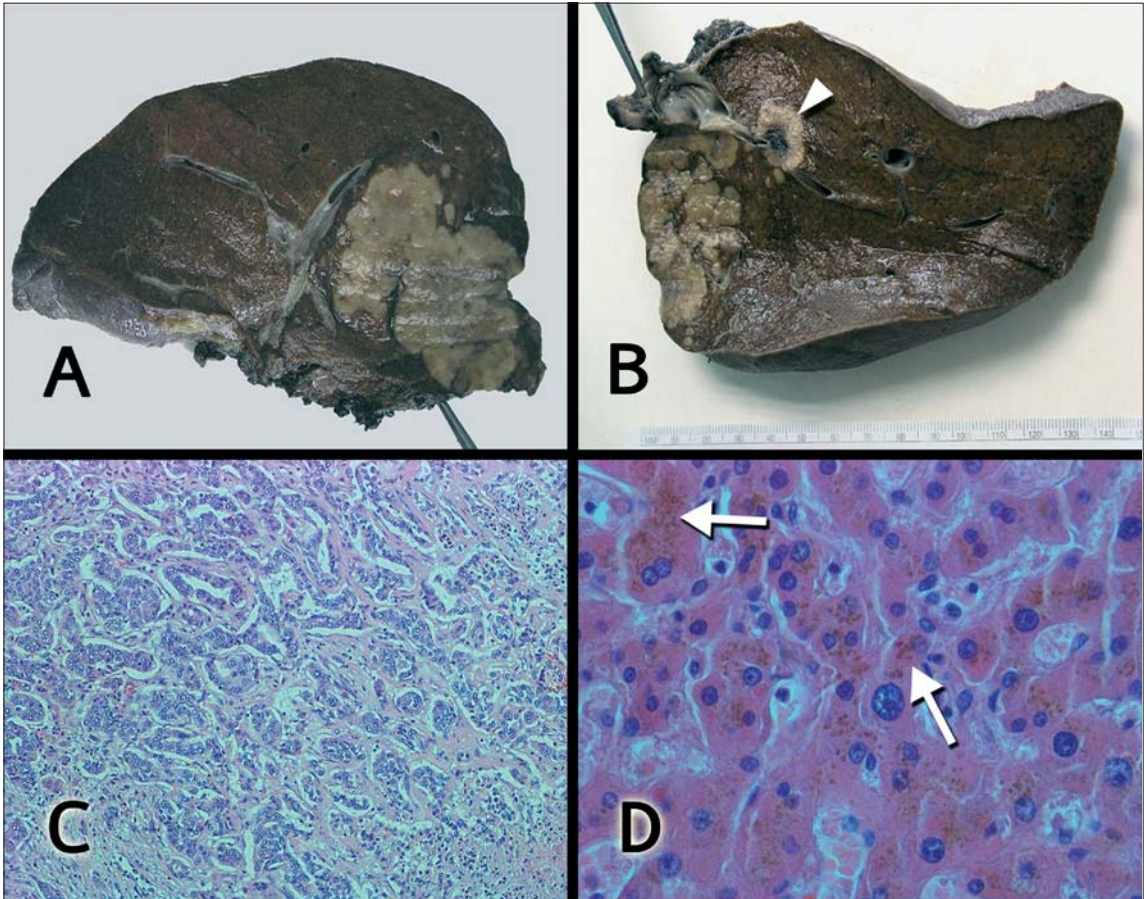


Figura 2. A y B: Pieza macroscópica de hepatectomía derecha extendida donde se visualiza infiltración de vena hepática derecha (punta de flecha). C: Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado. D: Granos de pigmento café, refringente, de tipo Dubin-Johnson en el citoplasma de hepatocitos centrolobulillares (flechas).

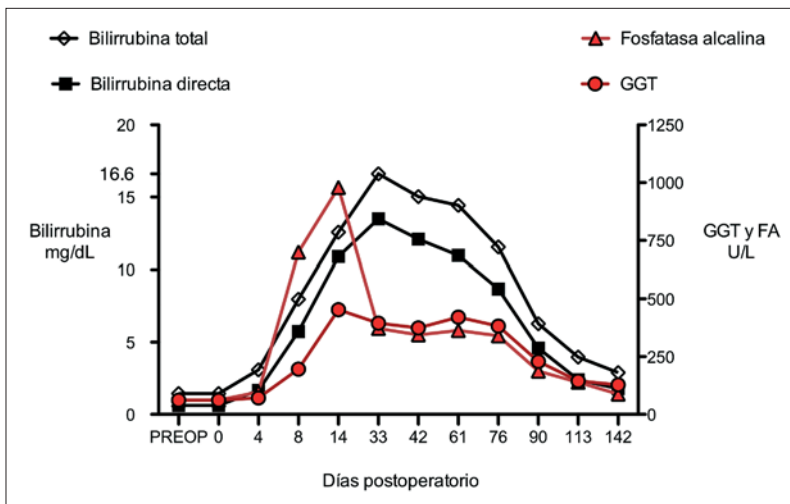


Figura 3. Niveles séricos de bilirrubina total y directa (eje Y izquierdo) y Gama-glutamil transpeptidasa y fosfatasa alcalinas (eje Y derecho), durante el postoperatorio (eje X).

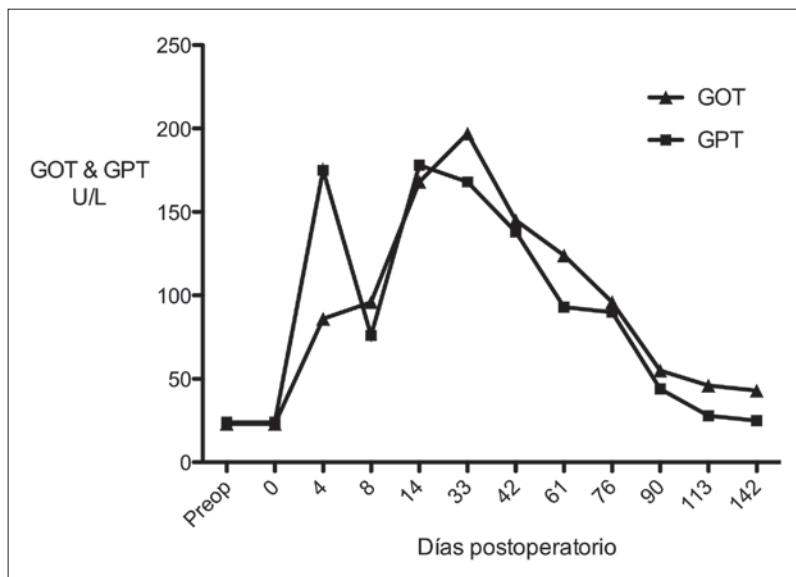


Figura 4. Niveles séricos de transaminasas hepáticas durante el postoperatorio.

todos los pacientes, calculando a través de volumetría por TAC el remanente hepático, para planificar la resección quirúrgica en caso de que ésta fuera posible al momento de la cirugía. Sin embargo, existía la interrogante de si respondería de la misma manera la regeneración hepática que en el resto de los pacientes o si ésta sería deficiente, o además, si sería necesaria la utilización de plasmaferesis o hemofiltración para tratar la hiperbilirrubinemia en el postoperatorio como se ha descrito en algunos artículos^{7,9,13}.

Cerca de una decena de casos de hepatectomía asociado a síndrome de Dubin-Johnson se han reportado, fundamentalmente en Japón. Okamura et al¹⁰, describe que un paciente al cual se le realizó hepatectomía derecha extendida cursa en el postoperatorio con niveles de bilirrubina total y directa de hasta 36 mg/dL y 25,5 mg/dL respectivamente, que se mantiene elevada por 4 meses. Nakamura et al¹¹, reporta el caso de un paciente con SDJ que se le realiza trisegmentectomía hepática y presenta niveles séricos de bilirrubina total de 18 mg/dL al 5º día postoperatorio, que al mes alcanza niveles similares al del preoperatorio. Shikada et al¹², publica el caso de un paciente con cirrosis hepática y sometido a bisegmentectomía central cuyos valores de bilirrubina total y directa se elevan hasta 13,7 mg/dL y 9,8 mg/dL, respectivamente, normalizándose luego de 35 días.

Ninguno de estos pacientes fue sometido a alguna terapia específica para disminuir sus niveles de bilirrubina sérica. Al contrario, Miyakawa et al¹³ y Ueno et al^{7,9}, reportan casos en los cuales los

pacientes fueron sometidos a sendas plasmaferesis o hemopurificaciones para disminuir los niveles de hiperbilirrubinemia, lográndolo al 10º día postoperatorio aproximadamente. Estos autores justifican esta terapia basados en estudios realizados por Ueno et al⁷, quien reporta que en pacientes sometidos a resección hepática y que cursaron en el postoperatorio con hiperbilirrubinemia y elevación de niveles de factor de crecimiento celular hepático (HGF) desarrollaron disfunción hepática severa. Nosotros no cuantificamos de regla los niveles de HGF y nos parece que someter a hemofiltración repetida a un paciente que no está con disfunción hepática y sólo tiene ascenso de los parámetros ya mencionados, es una conducta que no está exento de riesgos y sin mayor utilidad demostrada.

Nakamura et al¹¹, reportó que no existe diferencias en la regeneración hepática entre un paciente con SDJ y uno con hígado normal, según cintigrafía y portografía. Así es como nosotros concordamos en que el SDJ por sí sólo no es un factor de riesgo que contraindique la resección hepática masiva, ni que tampoco afecte la regeneración de tejido hepático en el postoperatorio. Pareciera que el período que se mantienen estos pacientes con hiperbilirrubinemia es más prolongado que en pacientes con hígado normal; sin embargo, es difícil hacer un estudio comparativo y bien diseñado dada la escasa frecuencia en que se presentan concomitantemente tumor hepático y SDJ.

Nuestro paciente no cursó con signos de disfunción hepática severa, por lo cual no fue sometido a ninguna terapia específica para disminuir su

hiperbilirubinemia, la cual regresó espontáneamente luego de 120 días, y se encuentra en la actualidad en buenas condiciones generales a 5 meses de su cirugía.

Referencias

1. Dubin I, Johnson F. Chronic Idiopathic Jaundice with unidentified pigment in liver cells. *New Clinic-Pathologic entity with report of 13 cases. Medicine* 1954; 33: 155.
2. Cohen I, Lewis C, Arias I. Pregnancy, oral contraceptives, and chronic familial jaundice with predominantly conjugated hyperbilirubinemia (Dubin-Johnson syndrome). *Gastroenterology* 1972; 62: 1182-1185.
3. Shani M, Seligsohn U, Gilon E. Dubin-Johnson syndrome in Israel. Clinical, laboratory, and genetic aspects of 101 cases. *Q J Med* 1970; 39: 549-552.
4. Sprinz H, Nelson R. Persistent non-hemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrome-like pigment in liver cells: report of four cases. *Ann Intern Med* 1954; 41: 952-955.
5. Scheuer P. *Liver Biopsy Interpretation. The Williams and Wilkins Company. Baltimore* 1973. p.118.
6. Kuchiba K, Kondo T, Yamamoto T, Sato I. Influence of surgical stress on liver functions in Dubin-Johnson syndrome. *Geka* 1976; 38: 496-499.
7. Ueno S, Tanabe G, Kawaida K, Hamanoue M, Mitsue S, Ogura Y, et al. Serum hepatocyte growth factor (HGF) levels predict the outcomes in hepatectomized patients with postoperative hyperbilirubinemia. *Int Hepatol Commun* 1997; 6: 294-299.
8. Lindroos P, Zarnegar P, Michalopoulos G. Hepatocyte growth factor rapidly increases in plasma before DNA synthesis and liver regeneration stimulated by partial hepatectomy and carbon tetrachloride administration. *Hepatology* 1991; 13: 743-749.
9. Ueno S, Tanabe G, Hanazono K, Ogawa H, Yoshidome S, Aikou T, et al. Postoperative management following massive hepatectomy in a patient with Dubin-Johnson syndrome: report of a case. *Jpn J Surg* 1998; 28: 1274-1278.
10. Okamura J, Monden M, Horikawa S, Sikujara O, Kosaki G, Seki K, et al. Hepatocellular carcinoma in a case of Dubin-Johnson syndrome treated successfully with right extended lobectomy. *Jpn J Surg* 1980; 10: 343-347.
11. Nakamura S, Morioka S, Baba S, Maeda M, Muro H. Massive hepatic resection for metastatic cancer associated with Dubin-Johnson syndrome. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1984; 84: 135-140.
12. Shikada Y, Matsumata T, Suehiro T, Sugimachi K. Hepatocellular carcinoma in a case of Dubin-Johnson syndrome treated successfully with a central bilateral segmentectomy. *Hepato-Gastroenterology* 2004; 51: 833-836.
13. Miyakawa H, Matsumoto K, Matsumoto S, Kinoshita R, Noguchi T, Taniguchi K, et al. Anesthetic and postoperative management of a patient with Gilbert's syndrome and one with Dubin-Johnson syndrome. *Masui* 1991; 40: 119-123.