



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DARIO FERNÁNDEZ FIERRO  
ISSSTE**

**SÍNDROME DE GILBERT REVISIÓN Y  
REPORTE DE UN CASO**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE:**

**P E D I A T R Í A**

**P R E S E N T A :**

**DR. OSCAR J. MÁRQUEZ CALDERÓN**



**ISSSTE**

MEXICO, D.F.

2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. HERBERT LOPEZ GONZALEZ**

COORDINADOR DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO.

**DR. MARCO PEREZ GOMEZ**

ASESOR DE TESIS Y MEDICO ADSCRITO DE PEDIATRIA.

**DR. ROBERTO CRUZ PONCE**

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.

Nunca se alcanza la verdad total, y nunca se esta tan alejado de ella.  
Aristóteles

## AGRADECIMIENTOS.

A mi Esposa:

Por el apoyo, comprensión y redacción en la realización de la tesis, por ser amiga, compañera, en los momentos difíciles de mi vida, ayudándome a salir adelante.

A mis padres:

Por darme la vida, la carrera y enseñarme a ser un hombre de bien.

Al Doctor Marcos Pérez:

Por orientarme en el trabajo presentado, asesorarme y ser un buen amigo.

A mis hermanos (Vicente, Jorge y Mario):

Que han sido parte importante en mi vida.

Al Doctor Roberto Cruz Ponce:

Por la ayuda incondicional tan importante prestada en la elaboración y orientación del trabajo.

A todos los profesores de la especialidad:

Que me han enseñado a ser perseverante, constante y no rendirme ante la adversidad.

Al Doctor Castillo:

Por ser un buen amigo y apoyarme en los momentos difíciles en la carrera.

Al Dr. Herbert López y Dra. González:

Por darme la oportunidad de formarme como médico especialista, y hacerme ver lo importante que es mi carrara.

# ÍNDICE

RESUMEN	I
INTRODUCCIÓN	II
CASO CLÍNICO	1
DISCUSIÓN	5
CONCLUSIONES	7
BIBLIOGRAFÍA	8

# **SÍNDROME DE GILBERT, REPORTE Y REVISIÓN DE UN CASO**

Dr. Oscar Jaime Márquez Calderón  
Residente de tercer año.

## **RESUMEN.**

El síndrome de Gilbert es una enfermedad hereditaria que raramente se manifiesta en etapa escolar, y cursa por lo general asintomática, encontrándose niveles altos de bilirrubina indirecta en sangre pero que no pasan los 5 mg/dl.

La enfermedad se presenta del 2% al 6% de la población mundial y es más frecuente en el sexo masculino, que no tiene predominio de razas, sin embargo, la mayor incidencia de la enfermedad se encuentra en África y Europa. Se habla de una prevalencia del 6%, en México la incidencia de la enfermedad no es desconocida, en el Hospital es el primer caso reportado siendo un hospital de concentración y que tiene 37 años de funcionar como tal, por lo cual nosotros consideramos que la enfermedad es rara en nuestro medio.

Presentamos el caso de una niña de 10 años quien primeramente fue diagnosticada como una hepatitis crónica y posteriormente como una esferocitosis hereditaria descartando esta posibilidad tras la prueba de fragilidad osmótica, ya que en el frotis de sangre periférica se encontró la presencia de esferocitos lo que originó el retardo del diagnóstico.

Se realizan pruebas simples como la del ayuno así como inducción con fenobarbital las cuales resultaron positivas para hacer el diagnóstico de la enfermedad.

## INTRODUCCIÓN.

La enfermedad de Gilbert es un padecimiento hereditario con elevación de la bilirrubina indirecta en sangre periférica en forma crónica, de carácter benigno, en la cual la forma de transmisión, no es clara, se refieren en la mayor parte de la literatura, una historia previa familiar del síndrome <sup>(1,2,6)</sup>, por lo que se considera en la mayoría de los casos la asociación con genes heterocigóticos <sup>(3,4,5)</sup> sin embargo se ha visto casos en donde no hay antecedente familiar <sup>(1,2)</sup> y una relación con homocigotos y mutaciones en novo en menor porcentaje. <sup>(3,7,8,16)</sup>.

La enfermedad afecta del 2% al 6% de la población mundial, no tiene predominio de raza y es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino en una relación 4:1, y la mayor incidencia se ha reportada en África y Europa <sup>(2,3,8,9)</sup>. En México no hay datos estadísticos pero en el Hospital es el primer caso reportado en su historia tanto en el servicio de medicina interna como pediatría.

El padecimiento se caracteriza por la elevación de bilirrubina indirecta en sangre no mayor de 5 mg/dl <sup>(1,2,5,7)</sup> debido a que la función de la enzima uridilglucoriltransferasa esta disminuida hasta en un 30% de su actividad normal <sup>(2,7,8)</sup>. Lo que ocasiona falta de conjugación en la bilirrubina directa a indirecta y por lo tanto disminución de la eliminación intestinal de la misma lo cual en alguna ocasiones causa tinte icterico en los pacientes.

La enfermedad fue descrita por primera vez en 1901 por Augustine Gilbert y Pierre Lereboullet, y es descrita como la enfermedad más frecuente hereditaria que causa hiperbilirrubinemia no conjugada desde ese entonces <sup>(8)</sup>. Se ha visto que la alteración se encuentra en el cromosoma 2 donde se sintetiza la UDP-glucoroniltransferasa, en donde se ha observado una duplicación de la información genética en el codón TATA <sup>2,6,8)</sup>. El diagnóstico de la enfermedad se realiza por exclusión principalmente y por clínica descartando una lesión hepática o bien una anemia hemolítica que se manifiesta también en la adolescencia <sup>(9,15)</sup>.

Las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad es la presencia de tinte icterico el cual es intermitente y se incrementa por varios factores, por ejemplo, el estrés, infección, periodo menstrual, otra manifestación es el dolor abdominal; este no es bien definido por el paciente además de malestar general así como presencia de vómito, las causas aun no son conocidas, sin embargo, cuando se presenta el dolor abdominal hay que descartar otra causa del mismo (9)

El diagnóstico de la enfermedad también se hace por exclusión. Se debe iniciar con la toma de pruebas de funcionamiento hepático, BH, así como cuantificación de reticulocitos en donde se puede descartar un problema de anemia hemolítica u otro trastorno hepático que nos esté condicionando la ictericia (14), las cuales siempre van a estar normales en una enfermedad de Gilbert, exceptuando la presencia de aumento de la bilirrubina indirecta que principalmente esta no pasa los 5mg/dl (4,13), por lo que los niveles de la bilirrubina indirecta se encuentran más elevadas y la presentación por lo común es más temprana o en el periodo neonatal. En pacientes con síndrome de Gilbert no se requiere de la biopsia hepática ya que en la misma no vamos a encontrar cambios histológicos solamente es aconsejable si la enfermedad no presenta la evolución que esperamos o está asociada a otras manifestaciones clínicas no propias en la enfermedad (4).

En el presente caso veremos a una femenina de 10 años de edad quien inició la sintomatología a los 5 años en donde primeramente se pensó en una hepatitis viral que produjo hepatitis crónica, posteriormente siendo evaluada en nuestro hospital por el servicio de hematología encontrándose en el frotis de sangre periférica esferocitos, se solicitó la prueba de fragilidad osmótica la cual resultó ser normal por lo que se descartó una probable esferocitosis.

## CASO CLÍNICO.

Paciente femenino de 10 años refiriendo antecedentes de importancia, bisabuela paterna finada por cirrosis hepática no alcohólica así, como abuelo paterno finado por la misma enfermedad, paciente de nivel socioeconómico medio con hábitos higiénicos-dietéticos adecuados. Diagnosticada por clínica hepatitis crónica a la edad de 5 años.

Hospitalizada hace 9 meses por cuadro gastrointestinal manejada como salmonelosis.

Desde hace 5 meses vista en la consulta externa del Hospital por:

Tinte icterico de 5 años de evolución el cual ha sido intermitente con periodos de remisión de hasta 6 meses, de predominio en cara y extremidades, exacerbaciones en el último año asociado a estado de estrés además de presencia de infecciones.

Acompañada por vómito desde el inicio el cual fue contenido alimentario precedido de náuseas, de uno a dos al día, intermitente, el cual se exagera cuando está presente el tinte icterico.

Agregándose en dos años de evolución ataque al estado general, astenia y adinamia y presencia de evacuaciones diarreicas las cuales se presentan con aumento en número y cantidad, sin presencia de moco ni sangre. Internada aproximadamente hace 9 meses por esta manifestación y tratada como salmonelosis.

En el último año, dolor abdominal tipo punzante de moderada cantidad, sin irradiaciones intermitente sin predominio de horario, localizado en hipocondrio izquierdo y epigastrio sin exacerbantes ni atenuantes.

Acompañado de fiebre de hasta 38.5° de predominio nocturno la cual cede por medios físicos y paracetamol a dosis de 10m/kg/do.

Refiriendo agudización del cuadro el día 12 de julio del 2002 por la presencia de dolor abdominal tipo cólico localizado en hipocondrio izquierdo así como fiebre intermitente no cuantificada por las tardes y noches acompañándose de vómito precedido de náuseas de contenido alimentario en dos ocasiones y encontrándose con aumento del tinte icterico en escleras y cara. Se decide internamiento para inicio de protocolo de estudio en el servicio de Pediatría.

Se solicitan bilirrubinas en el momento de su ingreso se utilizó un aparato marca SYNCHAN CX7 BECKMAN COULTER reportándose elevadas de hasta 9.3 mg/dl las totales con predominio de la indirecta en 9.1 mg/dl y transaminasas dentro de parámetros normales. Se toma perfil de hepatitis reportándose negativo para cualquier tipo de hepatitis. Esto último realizado en el banco de sangre del hospital, se decide toma de reacciones febriles ya que durante su internamiento cursa con fiebre de hasta 38.5° y presencia de dolor abdominal sin embargo estas últimas se reportan negativas. Para descartar otra causa infecciosa se solicita perfil TORCH reportándose negativo para estas enfermedades. Además de solicitar ultrasonido abdominal donde nada más se reporta inflamación difusa del hígado. Se toma BH en un aparato marca ADVIA 60 de BAYER se encuentra con hemoglobina 12.8 mg/dl y con aumento reticulocitos del 2.6% estos analizados en un microscopio marca Karls en un frotis de sangre periférica por el aumento en la cantidad de reticulocitos se piensa en una anemia hemolítica y se solicita prueba de COOMBS la cual se reporta negativa descartándose un problema inmunológico o producido por fármacos por lo que se solicita prueba de fragilidad osmótica resultando normal (17).

## PRUEBA DE FRAGILIDAD OSMÓTICA.

### 1.- Autohemólisis: (Dacie y Lewis)

Sin reactivo con glucosa con ATP

Testigo	0.57	0.46	0.29
Problema	2.79	0.85	0.43
Normal	0.2-4.0	0-0.5	0-0.5

### 2.- Fragilidad osmótica corpuscular media (Parpart/ Dacie y Lewis)

	Cero horas	24 hrs
Testigo	0.42	0.55
Problema	0.42	0.56
Normal	0.400-0.445	0.460-0.595

Por la persistencia del dolor abdominal se solicita prueba inmunológica de ELISA para el helicobacter pylori así como endoscopia mediante un endoscopio pediátrico marca Pentax 303, la primera prueba resultando negativa así como la endoscopia reportándose gastritis.

Se realiza pruebas del ayuno por 48 hrs. teniendo como inicio bilirrubinas indirecta de 1.7mg/dl y a las 48 hrs. se toman nuevamente las bilirrubinas encontrándose en 4,4mg/dl con lo que consideramos positiva la prueba (ver tabla).

PRUEBA AYUNO	INICIA AYUNO	A LAS 48 HRS.
BIL INDIR	1.7 MG/DL	4.4 MG/DL
BIL DIRECT	0.1 MG/DL	0.1 MG/DL

Además se realice la prueba de inducción con fenobarbital utilizándose 7mg/kg/día donde nosotros esperamos reducción de la bilirrubina la cual fue positiva ya que se tenían valores previos de 1.9 y al término de la prueba disminuyeron a 0.3 de bilirrubina indirecta.

**BH**

12/07 2002 HB: 12.8 HTO 38.1 Leucos: 4500 plaquetas: 331,000 bandas: 1 linf: 40 segmentados: 65

13/07 2002 HB: 14.0 HTO: 41.7

14/07/2002 HB: 13.9 HTO: 40.8

BILIRRUBINAS TOTALES:	9.4, 9.5, 6.8, 1.8
BILIRRUBINA INDIRECTA:	9.3, 9.4, 6.36, 0.3
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.1, 0.1, 0.4, 1.49

Las fechas de las tomas son respectivamente: 12, 13, 15 y 27 de julio.

TGO y TGP dentro de parámetros normales.

Panel viral dentro de parámetros normales.

COOMBS DIRECTO NEGATIVO.

RETICULOCITOS: 2.7 ULTIMOS DEL 13 DE JULIO.

EGOS NORMALES. TIEMPOS DE COAGULACIÓN NORMAL. REACCIONES FEBRILES NEGATIVAS.

Se solicitan pruebas de funcionamiento hepático, bilirrubinas, BH, EGO, frotis de sangre periférica, a dos hermanas, padre y madre las cuales se reportaron dentro de parámetros normales.

## DISCUSIÓN.

La enfermedad de Gilbert es una enfermedad que se presenta aproximadamente en una incidencia del 2 al 6% de la población mundial según se refiere en la literatura y es la segunda causa hereditaria más frecuente de tinte icterico, después de las anemias hemolíticas hereditarias (según A.J. Lorens y cols) que se manifiesta en la adolescencia y en la edad adulta, pocos reportes hay de que la enfermedad se manifieste en la edad preescolar (según Dinesh Panhankar y col.) la incidencia de la enfermedad es desconocida en México, pero en nuestro hospital es el primer caso reportado según información de estadística. La enfermedad es más frecuente en varones que en mujeres en una relación 4 a 1 a 7 a 1 (según Juan José Cetroni y cols y Sandep Mukherjee) <sup>(2,4)</sup>

Realizamos estudios a los familiares de rama directa para determinar si alguno estaba afectado, sin embargo los estudios no reportaron alteraciones por lo que la causa no es debida a un tipo de herencia dominante la cual se presenta en un 51% de los casos, tampoco por genes homocigóticos que se refiere a un 10% de todos los casos, pensamos en un tipo de mutación en novo que según la literatura es la más rara ya que la ictericia por genes homocigóticos se presenta desde el nacimiento como ictericia prolongada. (según José Fernández Salazar y cols). (2)

Se manifestó al inicio con presencia de esferocitos en un frotis de sangre periférica lo que hizo retardar el diagnóstico, en la literatura mundial se encuentra una relación con hemólisis hasta en un 50% (según Bruce F. Scharschmidt) o bien con enfermedades con anemia hemolítica como las talasemias y la esferocitosis hereditaria <sup>(18)</sup>, (según Fernández Salazar) estas dos enfermedades son descartadas ya que en la primera el cuadro clínico no es característico y en la segunda se hizo la prueba de fragilidad osmótica la cual se reportó normal.

Las manifestaciones clínicas que se presentan en la paciente son típicas de la enfermedad como es el dolor abdominal la astenia y adinamia, las cuales se incrementaron por la presencia de infecciones, estrés y ayuno, los niveles que presentó la paciente por

arriba de 4mg/dl por salmonelosis reportada en el mes de diciembre del anterior año, y en el último internamiento con un problema de vías respiratorias altas, varios autores han encontrado estas asociaciones (1,8,9)

Descartamos primeramente otra enfermedad que causa ictericia en el paciente en edad escolar, como son las infecciosas que por lo común son las más frecuentes siendo de estas la más común el virus de la hepatitis A<sub>(14)</sub> las anemias hemolíticas, autoinmunes y por último las hereditarias y en este último rubro se hizo la prueba del ayuno por 48 hrs y se vio un incremento de la bilirrubina indirecta al triple de la basal con lo que se determina como positiva la prueba esto junto con la clínica así como al descartar otras enfermedades hicimos el diagnóstico de la enfermedad de Gilbert es prueba según Cetrioni en un estudio realizado en Argentina resultó con una alta sensibilidad comparando el test con la reacción en cadena de polimerasa, concluyendo que la prueba es diagnóstica, y fácil de realizar.

## CONCLUSIONES.

1. La enfermedad de Gilbert es una enfermedad rara en nuestro medio que causa tinte icterico en la adolescencia y en el adulto, sin embargo a nivel mundial la prevalencia de la enfermedad es del 5 al 7%.
2. La presencia de esferocitos en sangre periférica se puede encontrar en la enfermedad de Gilbert por hemolisis asociada hasta en un 50% de los pacientes.
3. El incremento de la bilirrubina indirecta se asoció a infecciones y ayuno.
4. El caso de la paciente se encontró en una femenina, en etapa escolar y según la literatura es más frecuente en el sexo masculino y en la adolescencia, esto asociado principalmente a su carácter de tipo homocigótico lo que hace más rara a la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pashankar D. Schreiber R: Jaundice in children older and adolescents. *Pediatrics Rev* 2001; Jul., 22(7): 219-26.
2. Fernández JM. Remacha A: Distribución del genotipo A(TA)<sub>7</sub>TAA asociado al síndrome de Gilbert en la población española. *Med Clin (BARC)* 2000; Oct. 115(14): 540-41.
3. Aono S. Adachi Y, Uyama E: Analysis of genes for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in Gilbert's syndrome. *Lancet* 1995 April 15: 345(8955): 958-9
4. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP- glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med.* 1995; 333:1171-75.
5. Goldman, Cecil *Textbook of Medicine*, 21<sup>st</sup>, ed 2000: 771-772.
6. D'Addario CA, Citroni JJ, Maruo Y: Evaluación de pacientes con síndrome de Gilbert en una comunidad Argentina. *Rev. Ped. Arg.* 2000:341-3.
7. Martínez L., menarquez J.F., Ictericia en pacientes jóvenes, L. Martínez Franco. *Med CLIN* 1999:201-203.
8. Marco Arrese: BASES MOLECULARES EN ENFERMEDADES HEPÁTICAS, *REV MEDICA DE CHILE*, 1999, 127.
9. Willie, Hyams: *Gastroneterología Pediátrica*, 2da. Ed. McGraw Hill; 1999. P. 111-112.
10. Mukherjee S: Gilbert's síndrome: University of Nebraska Medical Center; noviembre 2001.

11. Ostrow JD: Hemolysis in Gilbert's syndrome; *Hepatology* – 01-Sep-2002; 36(3): 764; discussion 764-5.
12. Willaimas: Tratado de hematología de Williams 7a ed. McGraw Hill p. 536-543, 147-148.
13. Feldman: Sleissenger and Fordtran's, GASTROENTEROLOGY AND LIVER DISEASE, 6<sup>th</sup> ed. 1998 W. B. Saunders Company p. 222-225.
14. D'Agata I. Balistreri W: Evaluation of liver disease in the pediatric patient. *Pediatrics in Review* 1999; November, 20(11).
15. Noble: Textbook of primary care medicine 3<sup>rd</sup> edition 2001 Mosby Inc.
16. Maruo Y: A case of anorexia nervosa with hyperbilirubinaemia in a patient homozygous for a mutation in the bilirubin UDP- glucuronosyltransferase gene. *Eur J. Pediatr* -01-Jul-1999; 158(7): 547-9.
17. Tzetis M. Kanavakis E. : Gilbert Syndrome associated with B-Thalasemia. *Pediatric Hem and Onc* 2001; 18: 477-488.