

# BMJ Best Practice

## Síndrome de Dubin-Johnson

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Jan 03, 2018

# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Prevenção secundária	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	13
<b>Tratamento</b>	<b>15</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	15
Visão geral do tratamento	15
Opções de tratamento	16
<b>Acompanhamento</b>	<b>17</b>
Recomendações	17
Complicações	17
Prognóstico	17
<b>Referências</b>	<b>19</b>
<b>Imagens</b>	<b>22</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>25</b>

## Resumo

- ◇ Condição autossômica recessiva caracterizada por icterícia. Os níveis totais de bilirrubina geralmente variam entre 25.7 e 102.6 micromoles/L (1.5 e 6 mg/dL), e mais da metade da bilirrubina total é conjugada.
- ◇ Um pigmento escuro se acumula no fígado, conferindo-lhe uma cor negra característica.
- ◇ O defeito primário é uma mutação em uma proteína da membrana canalicular apical responsável pela excreção de bilirrubina.
- ◇ A icterícia é agravada por uma doença intercorrente, gravidez e contraceptivos orais.
- ◇ Um padrão único de excreção urinária de coproporfirinas (subprodutos da síntese do grupo heme) auxilia no diagnóstico.
- ◇ É uma doença benigna com uma expectativa de vida normal, para a qual nenhum tratamento é necessário.

## Definição

A síndrome de Dubin-Johnson (SDJ) é uma doença autossômica recessiva que se manifesta por hiperbilirrubinemia conjugada crônica e acúmulo de um pigmento escuro nas células parenquimatosas hepáticas. É uma doença benigna com expectativa de vida normal.[\[1\]](#) [\[2\]](#)

## Epidemiologia

A síndrome de Dubin-Johnson (SDJ) é geralmente diagnosticada após a puberdade; no entanto, foram relatados casos em neonatos.[\[10\]](#) [\[11\]](#) [\[12\]](#) [\[13\]](#) Em geral, é diagnosticada entre as idades de 10 e 30 anos.[\[5\]](#) No geral, a prevalência é extremamente baixa, porém, mais comum que a síndrome de Rotor, que também é um distúrbio hereditário de hiperbilirrubinemia conjugada. Não há números de prevalência precisos disponíveis. A SDJ tem sido descrita no mundo inteiro em todas as raças, nacionalidades e origens étnicas, como também em ambos os sexos, embora predomine nos homens e eles a apresentem em idade mais precoce. A mais alta prevalência reconhecida (1 em 1300) é em judeus iranianos e está agrupada em famílias. A prevalência em judeus marroquinos é quase tão alta quanto, o que reflete a divergência dessas populações 2000 a 2500 anos atrás.[\[14\]](#) [\[15\]](#) [\[16\]](#)

## Etiologia

A base molecular da doença é a ausência de uma proteína associada à resistência a múltiplos medicamentos, chamada MRP2, funcionalmente ativa. Essa proteína também é conhecida como o gene humano do transportador canalicular multiespecífico de ânions orgânicos (cMOAT). A MRP2 é codificada por um gene de cópia única localizado no cromossomo 10q24. Foi demonstrado que mutações nesse gene produzem uma MRP2 altamente defeituosa, que está associada à síndrome de Dubin-Johnson (SDJ).[\[17\]](#) [\[18\]](#) [\[19\]](#) Ela é hereditária, de transmissão autossômica recessiva.

## Fisiopatologia

O defeito primário na síndrome de Dubin-Johnson (SDJ) é o transporte insuficiente de glicuronídeos e outros conjugados aniônicos dos hepatócitos para a bile devido à mutação na proteína associada à resistência a múltiplos medicamentos (MRP2). Essa proteína é uma glicoproteína integral de membrana expressa principalmente na membrana canalicular (apical) dos hepatócitos, onde funciona como uma bomba de exportação dependente de adenosina trifosfato (ATP) para conjugados aniônicos endógenos e exógenos.

A hiperbilirrubinemia conjugada observada na SDJ resulta do transporte deficiente de glicuronídeo da bilirrubina através da membrana que separa o hepatócito do canalículo biliar. A excreção deficiente de glicuronídeos da bilirrubina na membrana canalicular na presença de metabolismo intra-hepático de modo geral normal resulta no refluxo de bilirrubina conjugada de volta na circulação.[\[20\]](#) [\[21\]](#)

A proteína associada à resistência a múltiplos medicamentos (MRP2) também desempenha um papel importante na desintoxicação de muitos medicamentos através do transporte de uma grande variedade de compostos, especialmente os conjugados de glutatona, glicuronato e sulfato.

Em associação com os hepatócitos, estão localizados em células tubulares proximais renais, enterócitos e sinciciotrofoblastos da placenta.[\[20\]](#) [\[22\]](#)

Uma característica marcante da SDJ é a descoloração marrom ao preto do fígado. Ainda há debate quanto à natureza desse pigmento, que está localizado nos lisossomos. Embora originalmente considerada ser a lipofuscina, dados mais recentes fornecem evidências conflitantes de uma relação com melanina ou adrenalina polimerizada, ou outros metabólitos que se acumulam nos lisossomos. Há hipóteses de que esses pigmentos se acumulam no fígado por causa da secreção insuficiente de diversos metabólitos do hepatócito na bile. Esse pigmento desaparece do fígado durante a hepatite viral aguda, com subsequente reaparecimento.[5] [23] [24] [25] [26]

[Fig-1]

## Prevenção secundária

Tem sido recomendado evitar o uso de contraceptivos orais, pois podem precipitar a icterícia.[35]

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 20 anos de idade apresenta-se com icterícia que começou 2 dias após o início de faringite, febre e calafrios. Ele relata uma história de icterícia intermitente ao longo dos últimos 5 anos. Os sintomas de febre, calafrios e faringite responderam à terapia com penicilina, mas a icterícia persistiu. Ele não tem outra história médica pregressa, mas um membro da família passou por episódios semelhantes de icterícia intermitente.

### Outras apresentações

Não é incomum os pacientes relatarem queixas abdominais vagas e fadiga, embora isso não pareça representar qualquer patologia grave e possa estar relacionado à ansiedade e às exaustivas investigações para a icterícia.[2] [3] Embora a hepatomegalia seja observada algumas vezes, os testes da função hepática, inclusive ácidos biliares, são normais,[4] e não há nenhuma evidência de hemólise.[1] [3] A bilirrubina sérica frequentemente flutua e, ocasionalmente, as medições de bilirrubina podem estar dentro dos limites normais. Diferentemente das síndromes associadas à colestase verdadeira, não há nenhum prurido. A doença pode se desenvolver de forma gradual ou aguda, muitas vezes desencadeada por uma doença intercorrente, ingestão de bebidas alcoólicas, contraceptivos orais ou gravidez.[5] Uma alta frequência de perda fetal tem sido relatada em mulheres com síndrome de Dubin-Johnson (SDJ), embora as razões para essa associação não estejam claras.[6] [7] Colecistite e colelitíase crônicas foram associadas, mas isso pode ser um achado incidental.[5] [8] [9]

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

São reconhecidos quatro defeitos hereditários do metabolismo de bilirrubina. A síndrome de Gilbert e a síndrome de Crigler-Najjar (tipos I e II) estão associadas à hiperbilirrubinemia não conjugada. A síndrome de Dubin-Johnson (SDJ) e a síndrome de Rotor resultam em hiperbilirrubinemia conjugada. As duas síndromes com hiperbilirrubinemias conjugadas têm uma evolução relativamente benigna. O diagnóstico é importante para evitar investigações desnecessárias e aliviar a preocupação. Outras causas de hiperbilirrubinemia conjugada, como a colestase intra-hepática benigna recorrente, podem apresentar sintomas em associação com icterícia e mostram evidências de lesão hepática progressiva na apresentação, enquanto na SDJ ou na síndrome de Rotor isso é muito incomum.

### História

O diagnóstico de SDJ deve ser considerado em um paciente saudável com história de icterícia. Pode ser intermitente com exacerbações perceptíveis após infecção, doença intercorrente ou gravidez, ou durante o uso de contraceptivos orais. É postulado que a redução da função excretora hepática induzida por esteroides sexuais pode transformar hiperbilirrubinemia leve em icterícia evidente.[5] [14] O estresse também pode ser um fator desencadeante.[3] Os pacientes geralmente têm alguns outros sintomas. Dor abdominal vaga e fadiga foram relatadas, embora não sejam consistentes e não estejam correlacionadas com a gravidade da patologia subjacente. Diferentemente das síndromes associadas à colestase verdadeira, não há nenhum prurido.[5]

Tipicamente, os pacientes têm entre 10 e 30 anos quando o diagnóstico é feito. Raramente, pode se manifestar em neonatos. A SDJ é mais frequente em homens e em judeus iranianos ou marroquinos.[14] [15] [16] Pode haver uma história familiar positiva.

## Exame

A descoloração amarela da pele, na esclera e nas membranas mucosas confirma a icterícia. Hepatomegalia pode estar presente. O exame físico geral pode revelar características de uma infecção ou doença intercorrente, mas os sinais não são específicos da SDJ. A presença de outros sinais de doença hepática, como hepatomegalia com sensibilidade ao toque, esplenomegalia, unhas brancas decorrente de hipoalbuminemia, baqueteamento digital ou hematomas frequentes, sugere uma causa alternativa de icterícia.

## Achados laboratoriais

Todos os pacientes com icterícia de etiologia desconhecida devem ser submetidos a um conjunto completo de testes da função hepática e um coagulograma. Geralmente, há elevação de bilirrubina conjugada no soro, mas outros testes da função hepática, como aminotransferases, fosfatase alcalina e gama-glutamilttransferase, estão geralmente em níveis normais. Isso ajuda a diferenciar entre SDJ e obstrução biliar extra-hepática.[27] Tipicamente, os valores totais de bilirrubina variam de 25.7 a 102.6 micromoles/L (1.5 a 6 mg/dL), e mais da metade da bilirrubina total é conjugada. Os ácidos biliares séricos estão geralmente normais, contrastando com alguns distúrbios colestáticos que também se apresentam com hiperbilirrubinemia conjugada.[28] Ocasionalmente, podem ser observadas pequenas elevações nos ácidos biliares. Os tempos de coagulação não são afetados.

## Investigações subsequentes

O diagnóstico é sugerido demonstrando-se um aumento na razão entre coproporfirina I e coproporfirina III urinárias. As coproporfirinas são subprodutos da biossíntese do heme. A coproporfirina I é geralmente excretada na bile, ao passo que a coproporfirina III é preferencialmente excretada na urina. Na SDJ, mais de 80% da coproporfirina excretada é do tipo I.

Os níveis totais de coproporfirina podem estar elevados em pacientes com vários distúrbios hepatobiliares, mas essa alteração na razão é exclusiva da SDJ.[5] [28] [29] Neonatos saudáveis demonstraram ter aumentos impressionantes dos níveis de coproporfirina urinária, e mais de 80% são o isômero I durante os 2 primeiros dias de vida; contudo, no dia 10, os níveis caem para coincidir com os valores normais de adultos.[28] [30]

A cintilografia hepatobiliar com ácido iminodiacético marcado com <sup>99m</sup>Tc (colecintigrafia) pode ser útil quando o diagnóstico não é claro ou há suspeitas de outras doenças.[27] A captação do radionuclídeo <sup>99m</sup>Tc pelo fígado é excelente, mas a sua excreção do fígado para o trato biliar está prejudicada. É obtida uma colecintigrafia característica, que mostra a visualização intensa e prolongada do fígado com visualização tardia da vesícula biliar e do ducto biliar comum. O padrão é diferente daquele observado em pacientes com doença hepatocelular, obstrução extra-hepática ou síndrome de Rotor.

A biópsia hepática percutânea é recomendada para todos os pacientes com suspeita de SDJ a fim de estabelecer o diagnóstico e excluir uma patologia mais grave do fígado. Histologia do fígado normal e a deposição no parênquima característica de um pigmento semelhante à melanina serão diagnósticos. Essa pigmentação marcante de células do fígado é ausente em todas as outras doenças hepáticas, incluindo a síndrome de Rotor.[3] Alternativamente, um fígado escuro pode ser observado durante uma cirurgia por outra causa, o que exige uma biópsia do fígado. (A coproporfirina urinária é um marcador



substituto em vez de um teste definitivo. A SDJ é uma doença extremamente rara, portanto, uma investigação definitiva que confirmará o diagnóstico e excluirá outras doenças será útil para tranquilizar os pacientes quanto à natureza benigna dessa doença.)

Investigações adicionais não são necessárias, mas podem ter sido realizadas como parte de uma avaliação geral de icterícia ou antes de o diagnóstico de SDJ ser feito:

- Uma ultrassonografia do fígado e da árvore biliar é tipicamente normal; a colecistografia oral não visualiza a vesícula biliar, mesmo quando é realizada com doses suplementares de contraste
- Um fígado escuro observado durante a cirurgia poderá exigir a biópsia hepática para excluir uma patologia mais grave. Histologia do fígado normal e a deposição no parênquima característica de um pigmento semelhante à melanina ajudaria a estabelecer um diagnóstico de SDJ. Isso pode ser demonstrado com a coloração de Fontana-Masson ou com imuno-histoquímica. Essa pigmentação marcante de células do fígado é ausente em todas as outras doenças hepáticas, incluindo a síndrome de Rotor.[3]

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

O transportador canalicular multiespecífico de ânions orgânicos (cMOAT)/proteína 2 associada à resistência a múltiplos medicamentos (MRP2) também transporta leucotrienos para a bile. Quando deficiente, como na SDJ, há aumento da excreção urinária dos metabólitos de leucotrienos. Isso pode se tornar um teste diagnóstico útil, mas não está ainda em uso clínico disseminado.[31]

## Fatores de risco

### Fortes

#### história familiar

- A síndrome de Dubin-Johnson (SDJ) é hereditária, de transmissão autossômica recessiva. A base molecular da doença é a ausência de uma proteína associada à resistência a múltiplos medicamentos (MRP2) funcionalmente ativa. Essa proteína também é conhecida como transportador canalicular multiespecífico de ânions orgânicos (cMOAT).[17] [18] [19]

#### idade entre 10 e 30 anos

- A SDJ pode se manifestar em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticada entre 10 e 30 anos de idade.[5]

#### etnia judaica iraniana ou judaica marroquina

- A mais alta prevalência reconhecida (1 caso por 1300 pessoas) é em judeus iranianos e está agrupada em famílias. Pressões culturais que apoiam o casamento e a reprodução consanguíneos podem ser responsáveis.[14] [15] A prevalência em judeus marroquinos é quase tão alta quanto, o que reflete a divergência dessas populações 2000 a 2500 anos atrás.[14] [15] [16]

### Fracos

**sexo masculino**

- A proporção sexual exata na população em geral é desconhecida, mas os homens predominam e manifestam em idade mais precoce.[\[3\]](#) [\[14\]](#) [\[15\]](#)

## Anamnese e exame físico

**Principais fatores de diagnóstico****presença de fatores de risco (comum)**

- Mais comumente se apresenta em pessoas com idade de 10 a 30 anos; pode estar presente uma história familiar; e a maior prevalência é em judeus iranianos ou marroquinos.[\[16\]](#)

**icterícia intermitente (comum)**

- A icterícia geralmente não está presente de forma crônica, mas intermitente, em resposta a fatores desencadeantes, como doença, infecção ou gravidez.

**ausência de prurido (comum)**

- Diferentemente das síndromes associadas à colestase verdadeira, não há nenhum prurido.[\[5\]](#)

**Outros fatores de diagnóstico****doença, infecção ou estresse (comum)**

- A icterícia pode ser causada ou agravada por uma doença intercorrente, infecção ou estresse.[\[3\]](#)

**icterícia desencadeada pela gravidez (comum)**

- A gravidez pode desencadear icterícia, e a síndrome de Dubin-Johnson (SDJ) pode se manifestar pela primeira vez na gravidez. É postulado que a redução da função excretora hepática na gravidez induzida por esteroides sexuais pode transformar hiperbilirrubinemia leve em icterícia evidente.[\[5\]](#) [\[14\]](#)

**icterícia desencadeada por medicamentos (comum)**

- A hiperbilirrubinemia é tipicamente elevada pela administração de medicamentos que diminuem a excreção hepática de ânions orgânicos, especialmente os contraceptivos orais.[\[26\]](#)

**dor abdominal (incomum)**

- Não é incomum os pacientes com SDJ relatarem queixas abdominais vagas, embora isso não pareça refletir uma patologia grave.[\[2\]](#) [\[3\]](#)

**fadiga (incomum)**

- Alguns estudos relataram que alguns pacientes se queixam de fraqueza e fadiga, especialmente durante um episódio de aumento da icterícia.[\[1\]](#) [\[3\]](#)

**hepatomegalia (incomum)**

- Embora hepatomegalia seja observada algumas vezes, os testes da função hepática estão de modo geral normais, e o tamanho aumentado geralmente não reflete nenhuma patologia grave.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>bilirrubina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os níveis variam geralmente de 25.7 a 102.6 micromoles/L (1.5 a 6 mg/dL), mas níveis até 427 micromoles/L (25 mg/dL) já foram relatados. A concentração de bilirrubina sérica frequentemente flutua e, ocasionalmente, a bilirrubina pode estar dentro dos limites normais.</li> </ul>	<b>elevada, mais da metade é conjugada</b>
<b>fosfatase alcalina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ajuda a diferenciar das outras causas de icterícia.</li> </ul>	<b>normal</b>
<b>aminotransferases hepáticas (aspartato transaminase [AST] e alanina aminotransferase [ALT]) séricas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ajuda a diferenciar das outras causas de icterícia.</li> </ul>	<b>normal</b>
<b>albumina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ajuda a diferenciar das outras causas de icterícia.</li> </ul>	<b>normal</b>
<b>gama-glutamilttransferase sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ajuda a diferenciar das outras causas de icterícia.</li> </ul>	<b>normal</b>
<b>ácidos biliares séricos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os níveis de ácidos biliares em jejum e pós-prandial estão normais. Elevações leves foram observadas em pacientes ocasionais.</li> </ul>	<b>normal</b>
<b>coagulograma</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A coagulação desequilibrada não é uma característica de síndrome de Dubin-Johnson (SDJ), mas deve ser verificada em qualquer paciente com icterícia para ajudar a diferenciar de outras causas.</li> </ul>	<b>normal</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>razão entre coproporfirina urinária I e III</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os níveis totais de coproporfirina estão elevados em várias doenças, mas a proporção do isômero I na urina é quase sempre inferior a 65%. Na SDJ, mais de 80% é excretada como coproporfirina I, o que é praticamente diagnóstico de SDJ.[28]</li> <li>Neonatos saudáveis demonstraram ter aumentos impressionantes dos níveis de coproporfirina urinária, com mais de 80% sendo o isômero I durante os 2 primeiros dias de vida; contudo, no dia 10, os níveis diminuem para coincidir com os valores normais de adultos.[28] [30]</li> </ul>	<b>elevada, a excreção de coproporfirina urinária total é normal ou moderadamente elevada</b>

Exame	Resultado
<b>cintilografia hepatobiliar com ácido iminodiacético marcado com 99mTc (colecintigrafia)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em uma pessoa saudável, as imagens das vias biliares e da vesícula biliar são obtidas em 30 minutos após a injeção com ácido hidroximinodiacético (HIDA) marcado com 99mTc, ao passo que uma boa excreção no trato intestinal é observada em menos de 60 minutos. Na SDJ, a captação do radionuclídeo pelo fígado é excelente, mas a excreção para o trato biliar é deficiente. Portanto, é obtida uma colecintigrafia muito característica, que é uma combinação de visualização intensa e prolongada do fígado com visualização tardia da vesícula biliar e do ducto biliar comum. Às vezes, a vesícula biliar e o trato biliar não são absolutamente visualizados.<sup>[27]</sup></li> <li>Esse exame pode ser útil quando o diagnóstico não é claro ou há suspeitas de outras doenças.<sup>[27]</sup></li> </ul>	<b>visualização intensa e prolongada do fígado, com visualização da vesícula biliar e do ducto biliar comum tardia</b>
<b>biópsia hepática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uma característica marcante da SDJ é a descoloração marrom ao preto do fígado. Esses pigmentos podem se acumular no fígado por causa da secreção insuficiente de vários metabólitos do hepatócito para a bile. Esse pigmento desaparece do fígado durante a hepatite viral aguda, com subsequente reaparecimento.<sup>[5] [23] [24] [25] [26]</sup></li> <li>A biópsia hepática percutânea é recomendada para todos os pacientes a fim de confirmar o diagnóstico de SDJ e excluir qualquer patologia concomitante do fígado. [Fig-1]  [Fig-3]  [Fig-2]</li> <li>A coproporfirina urinária é um marcador substituto em vez de um teste definitivo. A SDJ é uma doença extremamente rara, portanto, uma investigação definitiva que confirmará o diagnóstico e excluirá outras doenças será útil para tranquilizar os pacientes quanto à natureza benigna dessa doença.</li> </ul>	<b>pigmento grosseiramente granulado nos lisossomos dos hepatócitos com histologia hepática normal</b>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>metabólitos urinários de leucotrieno</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O transportador canalicular multiespecífico de ânions orgânicos (cMOAT)/proteína 2 associada à resistência a múltiplos medicamentos (MRP2) também transporta leucotrienos para a bile. Quando isso é deficiente, há também aumento da excreção urinária dos metabólitos de leucotrienos. Isso pode se tornar um teste não invasivo útil para a SDJ, mas não está ainda em uso clínico disseminado.<sup>[31]</sup></li> </ul>	<b>elevado</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome de Rotor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinicamente indistinguível.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coproporfirina urinária: 2.5 a 5 vezes maior que o normal, mas isômero I &lt;80% do total.</li> <li>Biópsia hepática: pigmentação não observada.</li> <li>Colecistograma oral mostra opacificação normal da vesícula biliar.</li> </ul>
<b>Síndrome de Gilbert</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manifesta-se com icterícia. Muita rara antes da puberdade.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperbilirrubinemia não conjugada, mas geralmente &lt;52 micromoles/L (&lt;3 mg/dL) e invariavelmente &lt;102 micromoles/L (&lt;6 mg/dL).</li> <li>Biópsia hepática: geralmente normal; pode haver acúmulo de um pigmento semelhante à lipofuscina ao redor das vênulas hepáticas terminais.</li> </ul>
<b>Síndrome de Crigler-Najjar (tipos I e II)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tipo I geralmente diagnosticado durante o período neonatal, e a icterícia é mais grave. Tipo II pode se manifestar durante a primeira infância.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperbilirrubinemia não conjugada</li> <li>Nível de bilirrubina de 290 a 855 micromoles/L (17 a 50 mg/dL) no tipo I e 102 a 376 micromoles/L (6 a 22 mg/dL) no tipo II.</li> </ul>
<b>Colecistite</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensibilidade no quadrante superior direito, sinal de Murphy positivo, pode haver massa no quadrante superior direito. Episódios prévios de dor semelhante frequentemente observados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TFHs: fosfatase alcalina, gama-glutamyltransferase e bilirrubina elevadas.</li> <li>Ultrassonografia da vesícula biliar: fluido pericolecístico, vesícula biliar distendida e com paredes espessadas, cálculos biliares.</li> </ul>
<b>Obstrução biliar extra-hepática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prurido e hipocolia fecal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fosfatase alcalina elevada.</li> <li>Gama-galactosiltransferase elevada.</li> <li>A tomografia computadorizada (TC) da árvore biliar demonstra o nível e a natureza da obstrução.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Colestase intra-hepática familiar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurido, hepatoesplenomegalia, diagnóstico geralmente em &lt;1 ano de idade, colúria, hipocolia fecal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ácidos biliares elevados.</li> <li>• Elevação da fosfatase alcalina sérica.</li> <li>• Elevação de gordura fecal.</li> <li>• Biópsia hepática: aspecto característico de colestase hepatocelular com células gigantes, com ou sem fibrose.</li> </ul>
<b>Colestase intra-hepática benigna recorrente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataques recorrentes de colestase que duram dias a meses. Cada episódio precedido por intenso prurido, mal-estar e, algumas vezes, diarreia. Frequentemente é observada hipocolia fecal. Entre os episódios, os pacientes são assintomáticos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durante um episódio, os testes da função hepática refletem a colestase com ácidos biliares séricos e fosfatase alcalina elevados</li> <li>• As amostras de biópsia durante um ataque mostram obstruções da bile dentro dos ductos.</li> <li>• Entre os ataques, a histologia do fígado é normal, exceto por leve fibrose da zona portal.[32] [33]</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

Pacientes com a síndrome de Dubin-Johnson (SDJ) não necessitam de tratamento específico. Embora a icterícia seja um achado para toda a vida, ela não está associada à morbidade ou mortalidade.[34] Ela é geralmente considerada uma doença benigna que requer apenas tranquilização e deve-se evitar procedimentos diagnósticos invasivos desnecessários. O fenobarbital foi testado em uma tentativa de reduzir a concentração de bilirrubina sérica, mas os resultados foram altamente variáveis. Alguns pacientes com queixas abdominais inespecíficas relatam melhora de seus sintomas vagos com a terapia com fenobarbital, independentemente de qualquer diminuição da concentração sérica de bilirrubina. Entretanto, a administração crônica de fenobarbital não é recomendada.[28]

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		( resumo )
todos os pacientes		
	1a	confirmação do diagnóstico e tranquilização

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

todos os pacientes

1a

#### confirmação do diagnóstico e tranquilização

» O diagnóstico deve ser considerado em um paciente saudável com história de icterícia. Tipicamente, os valores totais de bilirrubina variam em geral de 1.5 a 6 mg/dL, e mais da metade da bilirrubina total é conjugada. O diagnóstico é sugerido demonstrando-se um aumento na razão entre a coproporfirina I e a coproporfirina III urinárias. Na SDJ, >80% da coproporfirina excretada são do tipo I.[5] [28] [29] O diagnóstico pode ser confirmado e uma patologia hepática mais grave pode ser excluída com uma biópsia percutânea do fígado.

» A tranquilização pode ser dada quando o diagnóstico é confirmado, pois não é necessário nenhum tratamento específico e, apesar da persistência da icterícia, não há risco elevado de morbidade ou mortalidade conhecido. Procedimentos de diagnóstico invasivos desnecessários devem ser evitados. Tem sido recomendado evitar o uso de contraceptivos orais, pois podem precipitar a icterícia.[35]



## Recomendações

### Monitoramento

O monitoramento não é necessário após o estabelecimento do diagnóstico.

### Instruções ao paciente

Contraceptivos orais, gravidez e doença intercorrente podem exacerbar a icterícia. Deve ser dada orientação sobre concepção.[\[35\]](#) [\[36\]](#)

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>colecistite crônica</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
Colecistite crônica com colelitíase tem sido associada à SDJ, mas uma ligação definitiva não foi estabelecida. <a href="#">[5]</a> <a href="#">[8]</a> <a href="#">[9]</a>		
<b>perda fetal</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
Casos subclínicos de síndrome de Dubin-Johnson (SDJ) muitas vezes se manifestam durante a gravidez, e alguns estudos relataram uma maior frequência de perda fetal em mulheres com SDJ. <a href="#">[6]</a> <a href="#">[7]</a>		

## Prognóstico

A síndrome de Dubin-Johnson (SDJ) é uma doença vitalícia, mas benigna com uma expectativa de vida normal. A icterícia varia em intensidade e pode desaparecer completamente, apenas para reaparecer mais tarde. O prognóstico é excelente e, apesar da falta de um tratamento, não há nenhuma evidência de lesão hepática progressiva.[\[3\]](#)



## Artigos principais

- Dubin IN, Johnson FB. Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in the liver cells: a new clinicopathologic entity with report of 12 cases. *Medicine*. 1954 Sep;33(3):155-97. [Resumo](#)
- Haimi-Cohen Y, Merlob P, Marcus-Eidlits T, et al. Dubin-Johnson syndrome as a cause of neonatal jaundice: the importance of coproporphyrins investigation. *Clin Pediatr (Phil)*. 1998 Aug;37(8):511-3. [Resumo](#)
- Paulusma CC, Kool M, Bosma PJ, et al. A mutation in the human canalicular multispecific organic anion transporter gene causes the Dubin-Johnson syndrome. *Hepatology*. 1997 Jun;25(6):1539-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Frank M, Doss M, de Carvalho DG. Diagnostic and pathogenetic implications of urinary coproporphyrin excretion in Dubin-Johnson syndrome. *Hepatogastroenterology*. 1990 Feb;37(1):147-51. [Resumo](#)
- Machida I, Wakusawa S, Sanae F, et al. Mutational analysis of the MRP2 gene and long-term follow-up of Dubin-Johnson syndrome in Japan. *J Gastroenterol*. 2005 Apr;40(4):366-70. [Resumo](#)

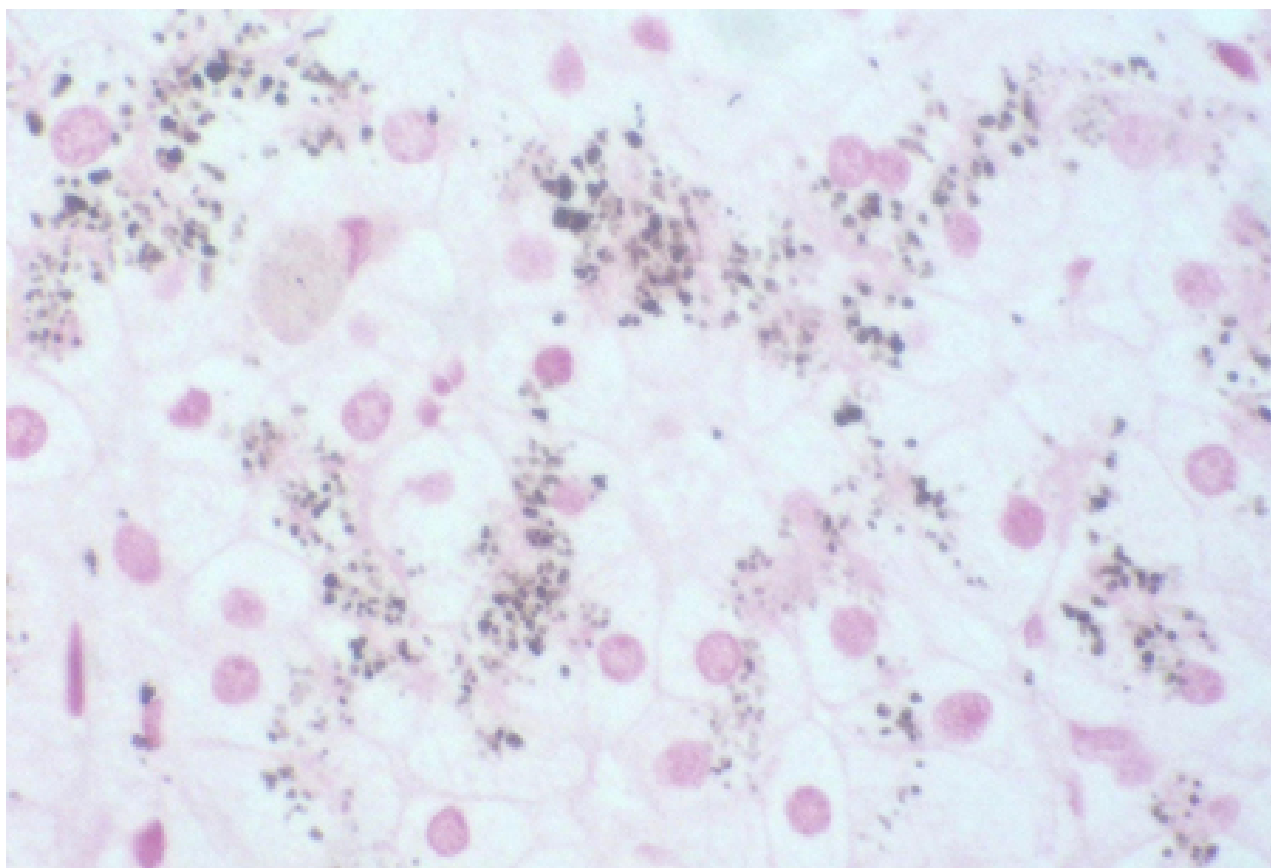
## Referências

1. Dubin IN, Johnson FB. Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in the liver cells: a new clinicopathologic entity with report of 12 cases. *Medicine*. 1954 Sep;33(3):155-97. [Resumo](#)
2. Sprinz H, Nelson RS. Persistent nonhemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrome-like pigment in liver cells: report of 4 cases. *Ann Intern Med*. 1954 Nov;41(5):952-62. [Resumo](#)
3. Dubin IN. Chronic idiopathic jaundice: a review of 50 cases. *Am J Med*. 1958 Feb;24(2):268-92. [Resumo](#)
4. Javitt NB, Kondo T, Kuchiba K. Bile acid secretion in Dubin-Johnson syndrome. *Gastroenterology*. 1978 Nov;75(5):931-2. [Resumo](#)
5. Rastogi A, Krishnani N, Pandey R. Dubin-Johnson syndrome: a clinicopathologic study of twenty cases. *Indian J Pathol Microbiol*. 2006 Oct;49(4):500-4. [Resumo](#)
6. Seligsohn U, Shani M. The Dubin-Johnson syndrome and pregnancy. *Acta Hepatogastroenterol*. 1977 Jun;24(3):167-9. [Resumo](#)
7. Di Zoglio JD, Cardillo E. The Dubin-Johnson syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1973 Oct;42(4):560-3. [Resumo](#)
8. Skornick YG, Klausner JM, Lelcuk S, et al. Cholelithiasis in Dubin-Johnson syndrome. *Surg Gynecol Obstet*. 1983 Nov;157(5):447-9. [Resumo](#)

9. Sotelo-Avila C, Danis RK, Krafcik J, et al. Cholecystitis in a 17-year-old boy with recurrent jaundice since childhood. *J Pediatr*. 1988 Apr;112(4):668-74. [Resumo](#)
10. Kondo T, Yagi R. Dubin-Johnson syndrome in a neonate. *N Engl J Med*. 1975 May 8;292(19):1028-9. [Resumo](#)
11. Nakata F, Oyanagi K, Fujiwara M, et al. Dubin-Johnson syndrome in a neonate. *Eur J Paediatr*. 1979;132(4):299-301. [Resumo](#)
12. Haimi-Cohen Y, Merlob P, Marcus-Eidlits T, et al. Dubin-Johnson syndrome as a cause of neonatal jaundice: the importance of coproporphyrins investigation. *Clin Pediatr (Phil)*. 1998 Aug;37(8):511-3. [Resumo](#)
13. Tsai WH, Teng RJ, Chu JS, et al. Neonatal Dubin-Johnson syndrome. *J Paediatr Gastroenterol Nutr*. 1994 Feb;18(2):253-4. [Resumo](#)
14. Shani M, Seligsohn V, Gilon E, et al. Dubin-Johnson syndrome in Israel: clinical, laboratory and genetic aspects of 101 cases. *Q J Med*. 1970 Oct;39(156):549-67. [Resumo](#)
15. Zlotogora J. Hereditary disorders among Iranian Jews. *Am J Med Genet*. 1995 Jul 31;58(1):32-7. [Resumo](#)
16. Mor-Cohen R, Zivelin A, Fromovich-Amit Y, et al. Age estimates of ancestral mutations causing factor VII deficiency and Dubin-Johnson syndrome in Iranian and Moroccan Jews are consistent with ancient Jewish migrations. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007 Mar;18(2):139-44. [Resumo](#)
17. Paulusma CC, Kool M, Bosma PJ, et al. A mutation in the human canalicular multispecific organic anion transporter gene causes the Dubin-Johnson syndrome. *Hepatology*. 1997 Jun;25(6):1539-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Toh S, Wada M, Uchiumi T, et al. Genomic structure of the canalicular multispecific organic anion-transporter gene (MRP2/CMOAT) and mutations in the ATP-binding-cassette region in Dubin-Johnson syndrome. *Am J Hum Genet*. 1999 Mar;64(3):739-46. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Van Kuijk MA, Kool M, Merks GF, et al. Assignment of the canalicular multispecific organic anion transporter gene (CMOAT) to human chromosome 10q24 and mouse chromosome 19d2 by fluorescent in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet*. 1997;77(3-4):285-7. [Resumo](#)
20. Mor-Cohen R, Zivelin A, Rosenberg N, et al. A novel ancestral splicing mutation in the multidrug resistance protein 2 gene causes Dubin-Johnson syndrome in Ashkenazi Jewish patients. *Hepatology Res*. 2005 Feb;31(2):104-11. [Resumo](#)
21. Kartenbeck J, Leuschner U, Mayer R, et al. Absence of the canalicular isoform of the MRP gene-encoded conjugate export pump from the hepatocytes in Dubin-Johnson syndrome. *Hepatology*. 1996 May;23(5):1061-6. [Resumo](#)
22. Jedlitschky G, Hoffmann U, Kroemer HK. Structure and function of the MRP2 (ABCC2) protein and its role in drug disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2006 Jun;2(3):351-66. [Resumo](#)

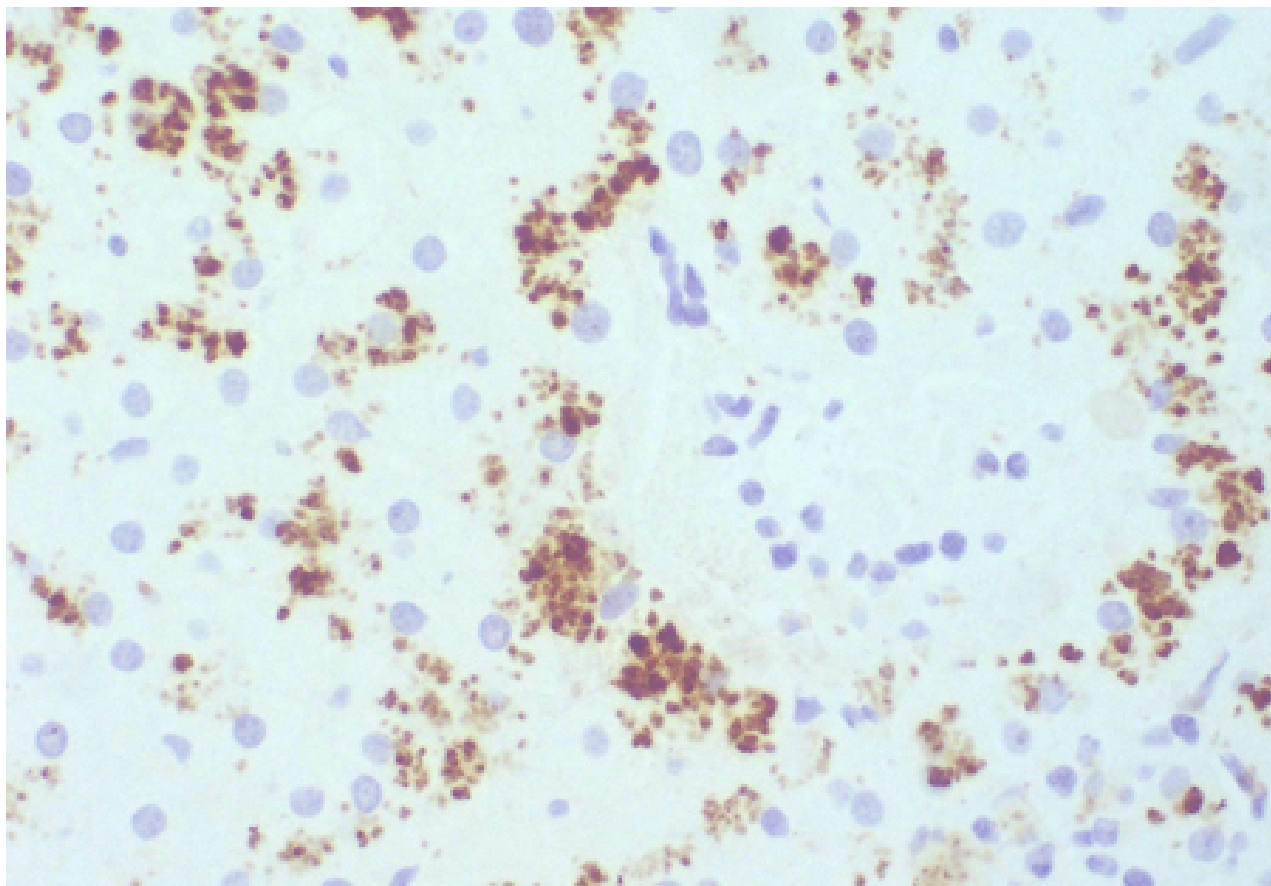
23. Varma RR, Grainger JM, Scheuer PJ. A case of Dubin-Johnson syndrome complicated by acute hepatitis. *Gut*. 1970 Oct;11(10):817-21. [Resumo](#)
24. Hunter FM, Sparks RD, Flinner RI. Hepatitis with resulting mobilization of hepatic pigment in a patient with Dubin-Johnson syndrome. *Gastroenterology*. 1964 Dec;47:631-5. [Resumo](#)
25. Ware AJ, Eigenbrodt EH, Naftalis J, et al. Dubin Johnson syndrome and viral hepatitis. *Gastroenterology*. 1974 Sep;67(3):560-1. [Resumo](#)
26. Ware AJ, Eigenbrodt EH, Shorey J. Viral hepatitis complicating the Dubin-Johnson syndrome. *Gastroenterology*. 1972 Aug;63(2):331-9. [Resumo](#)
27. Bar-Meir S, Baron J, Seligson U, et al. 99mTc-HIDA cholescintigraphy rotor in Dubin-Johnson syndromes. *Radiology*. 1982 Mar;142(3):743-6. [Resumo](#)
28. The familial conjugated hyperbilirubinemias. *Semin Liver Dis*. 1994 Nov;14(4):386-94. [Resumo](#)
29. Frank M, Doss M, de Carvalho DG. Diagnostic and pathogenetic implications of urinary coproporphyrin excretion in Dubin-Johnson syndrome. *Hepatogastroenterology*. 1990 Feb;37(1):147-51. [Resumo](#)
30. Rocchi E, Balli F, Gibertini P, et al. Coproporphyrin excretion in healthy newborn babies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1984 Jun;3(3):402-7. [Resumo](#)
31. Mayatepek E, Lehmann WD. Defective hepatobiliary leukotriene elimination in patients with Dubin-Johnson syndrome. *Clin Chim Acta*. 1996 May 30;249(1-2):37-46. [Resumo](#)
32. Summerfield JA, Scott J, Berman M, et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: studies of bilirubin kinetics, bile acids, and cholangiography. *Gut*. 1980 Feb;21(2):154-60. [Resumo](#)
33. Wareham NJ, Dickson CJ, Baskerville PA. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. *J R Soc Med*. 1985 Nov;78(11):955-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Machida I, Wakusawa S, Sanae F, et al. Mutational analysis of the MRP2 gene and long-term follow-up of Dubin-Johnson syndrome in Japan. *J Gastroenterol*. 2005 Apr;40(4):366-70. [Resumo](#)
35. Lindberg MC. Hepatobiliary complications of oral contraceptives. *J Gen Intern Med*. 1992 Mar-Apr;7(2):199-209. [Resumo](#)
36. Cohen L, Lewis C, Arias IM. Pregnancy, oral contraceptives and chronic familial jaundice with predominantly conjugated hyperbilirubinemia (Dubin-Johnson syndrome). *Gastroenterology*. 1972 Jun;62(6):1182-90. [Resumo](#)

## Imagens



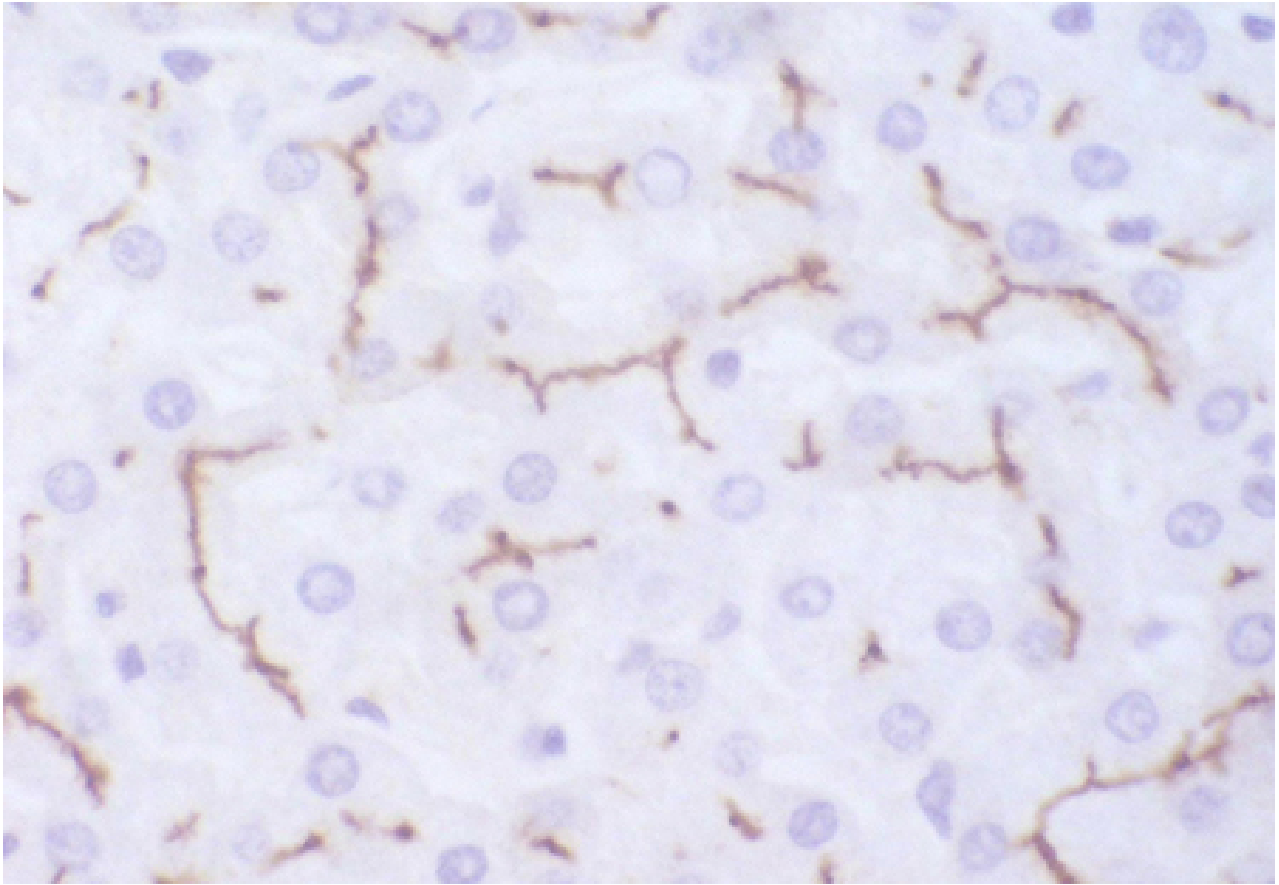
*Figura 1: Coloração de Fontana-Masson mostrando o pigmento em um paciente com síndrome de Dubin-Johnson (SDJ)*

*Acervo pessoal do Professor Bernard Portmann, King's College Hospital, Londres, com permissão*



*Figura 2: Imuno-histoquímica de transportador canalicular multiespecífico de ânions orgânicos em paciente, mostrando o pigmento, mas não há estrutura canalicular*

*Acervo pessoal do Professor Bernard Portmann, King's College Hospital, Londres, com permissão*



*Figura 3: Imuno-histoquímica de transportador multiespecífico de ânions orgânicos em um controle, que não mostra nenhum pigmento, mas podem ser observadas estruturas canaliculares de ramificação irregulares*

*Acervo pessoal do Professor Bernard Portmann, King's College Hospital, Londres, com permissão*



## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	Numerais de 5 dígitos
	Numerais de 4 dígitos
	Numerais < 1

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jan 03, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Anil Dhawan, MBBS, MD, FRCPCH**

Professor of Paediatric Hepatology  
King's College Hospital, London, UK  
DIVULGAÇÕES: AD declares he has no competing interests.

---

**Tracy A.F. Coelho, MBBS, DCH, MRCPCH**

Specialist Registrar  
Royal Alexandra Children's Hospital, Brighton, UK  
DIVULGAÇÕES: T AFC declares that he has no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**John T. Jenkins, MB, CHB, FRCP**

Consultant Surgeon  
St. Mark's Hospital, London, UK  
DIVULGAÇÕES: JTJ declares that he has no competing interests.

---

**Nancy Reau, MD**

Assistant Professor of Medicine  
University of Chicago, Center for Liver Disease, Chicago, IL  
DIVULGAÇÕES: NR has received reimbursement for speaking for Gilead, maker of Viread and Hepsera, and BMS, maker of Baraclude.