

## **SINDROME DE ROTOR: ESTUDIO CLINICO Y ULTRAESTRUCTURAL DE UN CASO**

Dres. M. LABIOS, V. ALBEROLA, J. MARIN, A. PEYDRO, M. VALDES CHAVARRI  
y J. PEÑARROJA

### **INTRODUCCION**

Las hiperbilirrubinemias constitucionales se clasifican actualmente atendiendo a su fisiopatología y según los datos aportados por el estudio del metabolismo de la bilirrubina en dos grupos: 1. Hiperbilirrubinemias constitucionales de bilirrubina no conjugada (enfermedad de Gilbert y de Crigler - Najjar). 2. Hiperbilirrubinemias de bilirrubina conjugada (enfermedades de Dubin - Johnson y Rotor). En este segundo grupo existe una alteración de la excreción de la bilirrubina conjugada por el hepatocito que no va hacia el canalículo biliar, así como la de algunos colorantes, siendo por el contrario normal la eliminación de ácidos biliares y de otros colorantes que siguen una vía diferente. No se trata, pues, de una colostasis, como por otra parte lo testimonia la ausencia de elevación de fosfatasa alcalina.

Dentro de las hiperbilirrubinemias

por bilirrubina directa, la distinción entre la forma de Rotor y de Dubin - Johnson se ha establecido por los hallazgos en la segunda de un defecto de contraste de la vesícula biliar e importante pigmentación hepatocelular, mientras que clásicamente en el Rotor desde su descripción original (25) la contrastación de la vesícula y la ausencia de pigmento ha sido uno de los rasgos definitorios.

Desde los primeros estudios con microscopía electrónica realizados por Ueda en 1963 (30) en el síndrome de Rotor, a los que se han añadido posteriormente los de Minio, Ichida, Satler, De Sandre, Czarncki, etc. (7, 13, 15, 16, 27), se ha demostrado la existencia de pigmento hepático, invisible al microscopio óptico, pero cuya existencia invalida una de las premisas sobre las que clásicamente se ha apoyado la distinción con el Dubin - Johnson. Pero es que además también se ha señalado la ausencia de contrastación



Fig. 1. — Colecistografía venosa.

de la vesícula en el Rotor. Todo ello plantea la posibilidad de que se trate de un mismo síndrome en grados diferentes y que sólo el conocimiento del substrato bioquímico del pigmento podrá aclarar. A continuación pasamos a referir un caso de síndrome de Rotor que se ajusta a la descripción clásica del mismo y cuyo estudio ultramicros-

cópico viene a aumentar la escasa casuística de esta rara afección.

#### **OBSERVACION CLINICA**

V. R. P., de 34 años, hembra, nacida a término con parto y embarazo normal; ictericia desde el nacimiento. Ausencia de antecedentes familiares.

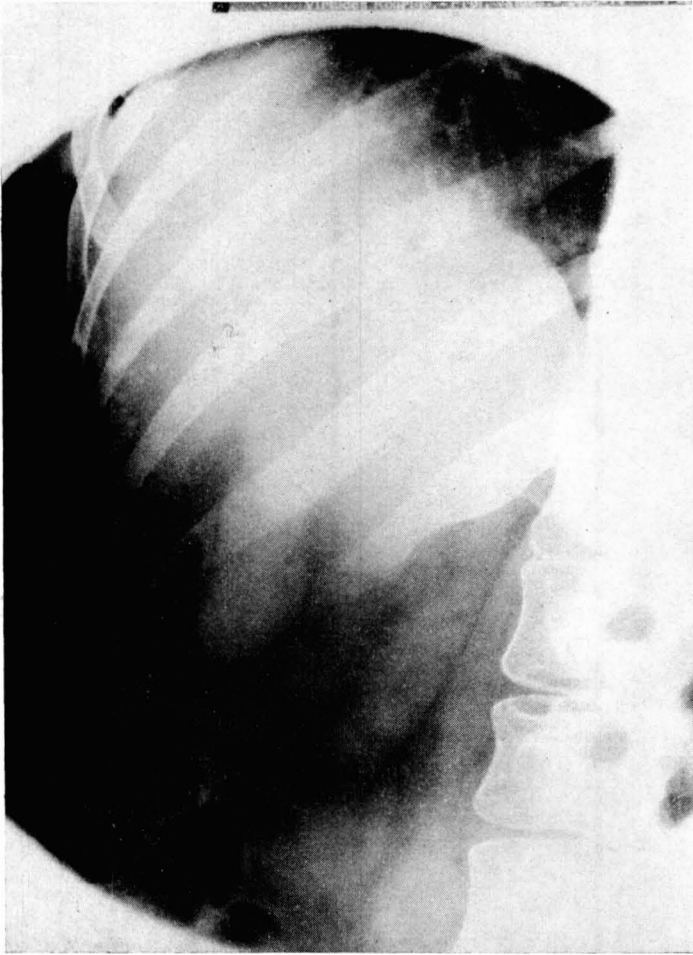


Fig. 2. — Colecistografía oral. Se define perfectamente la vesícula.

No había sido estudiado con anterioridad por no presentar molestia alguna; acude a la consulta por precisar un certificado médico. No aqueja síntoma alguno y el examen clínico demuestra un estado general bueno con curva ponderal y desarrollo sicomotriz normal. Ictericia generalizada no muy intensa. Ausencia de prurito, coluria

y acolia. Hepatomegalia de 2-3 traveses de dedo de caracteres normales.

Examen hematológico: ausencia de signos de hemolisis.

Funcionalismo hepát.: TGP, TGO, LDH y FA normales. Electroforesis de proteínas y test de labilidad coloidal normales. Hierro sérico y ceruloplasmina normales. Coagulación sin alte-

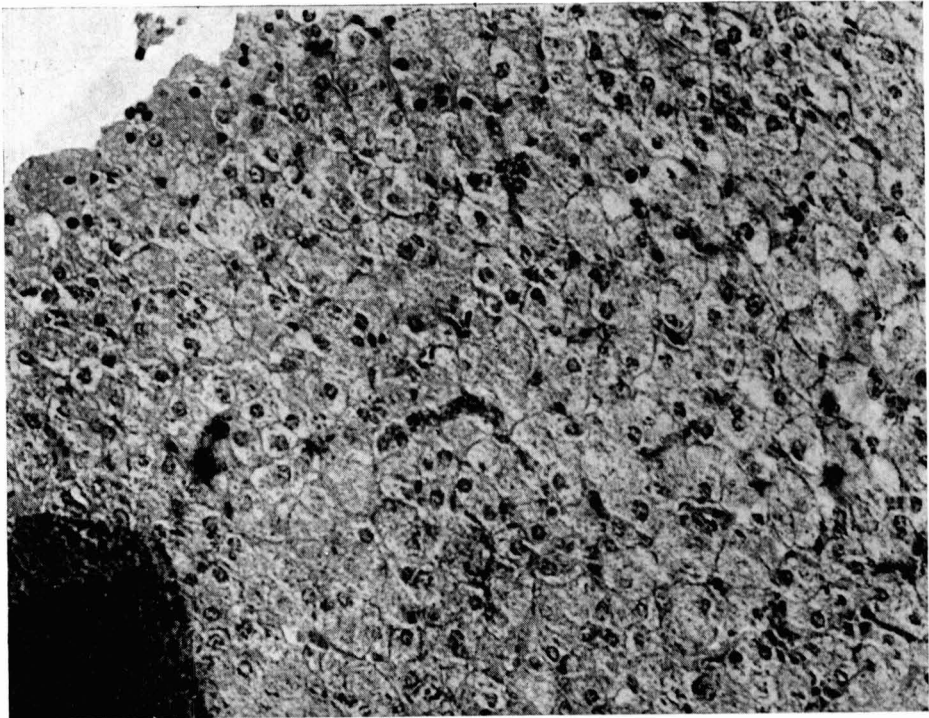


Fig. 3. — Biopsia hepática. Estudio con microscopía óptica ordinaria.

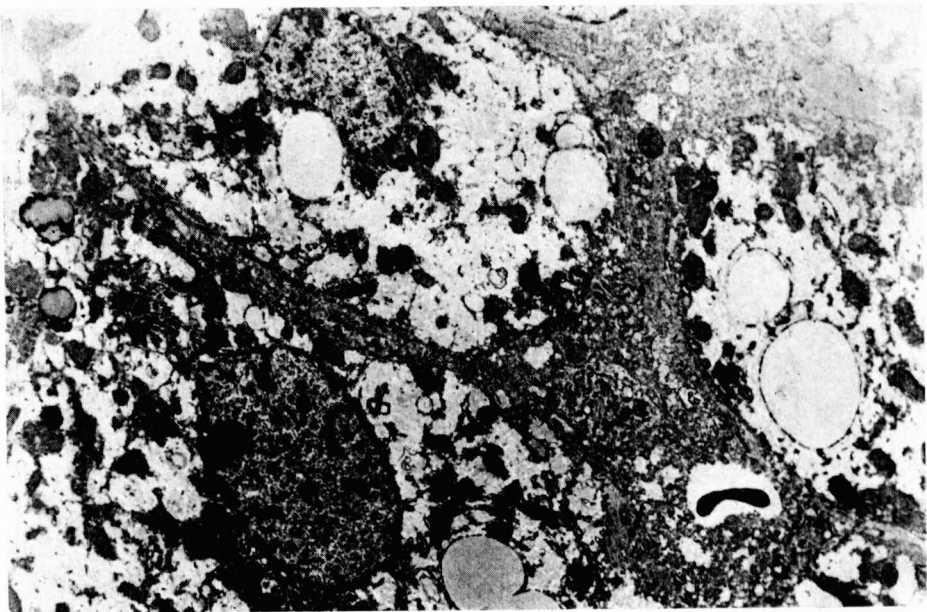


Fig. 4. — Microscopía electrónica: aspecto general del parénquima.

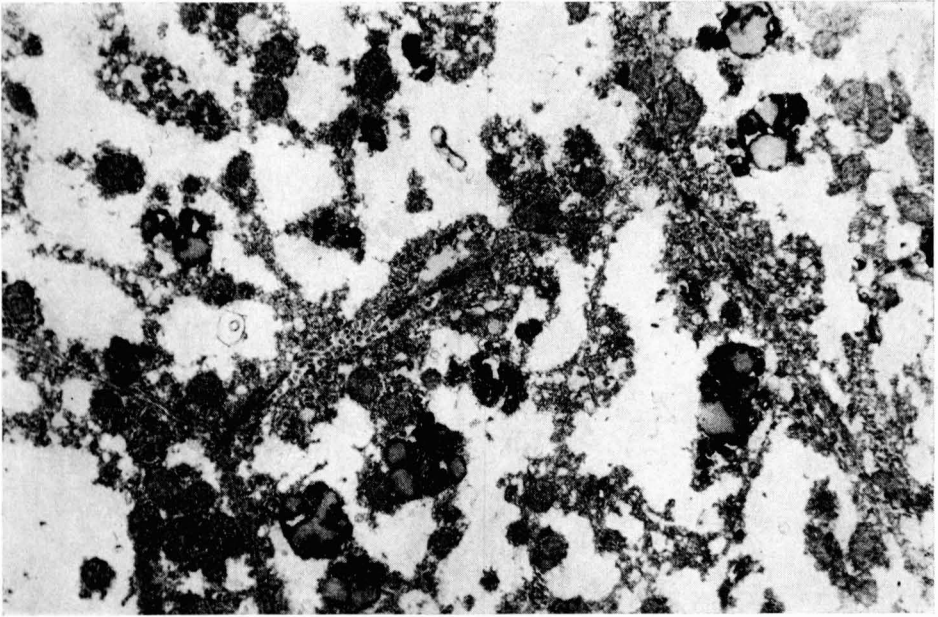


Fig. 5. — M. E. Aspecto general con presencia de numerosas inclusiones pigmentarias.

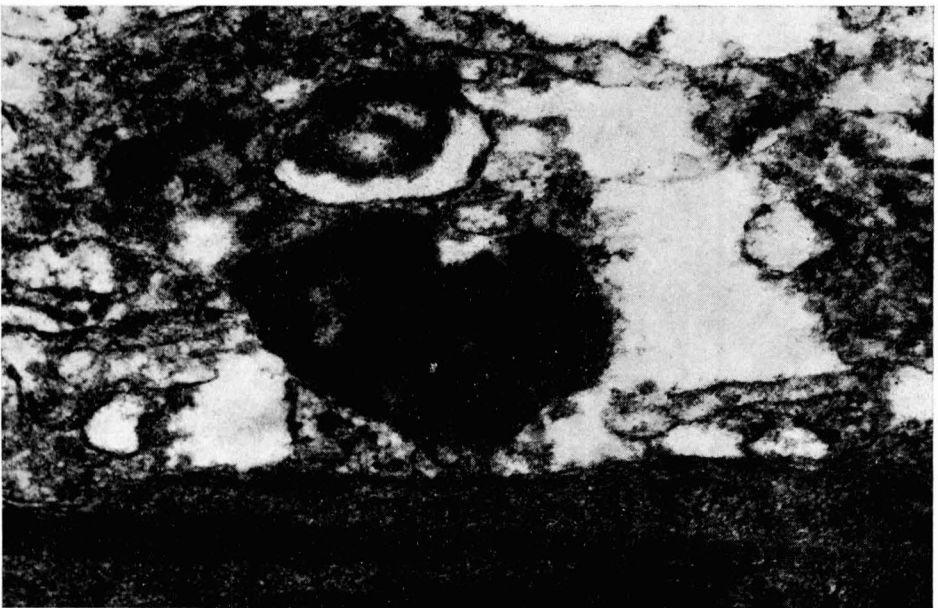


Fig. 6. — M. E. Visión parcial de un gramo pigmentario con membrana envolvente. Inclusiones fibrilares de las mitocondrias.

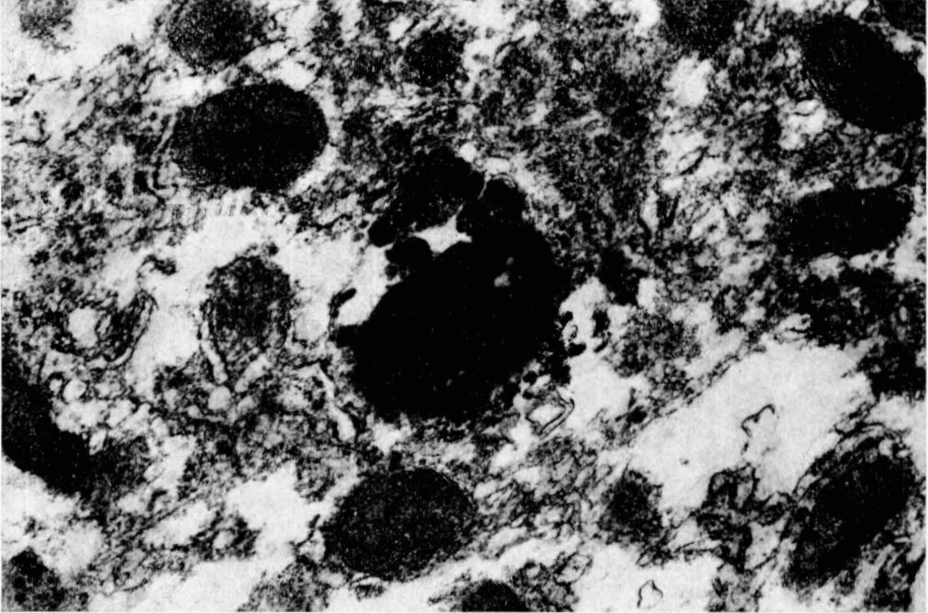


Fig. 7. — M. E. Junto a la pigmentación típica presencia de pequeños granos más densos que podrían corresponder a hemosiderina.

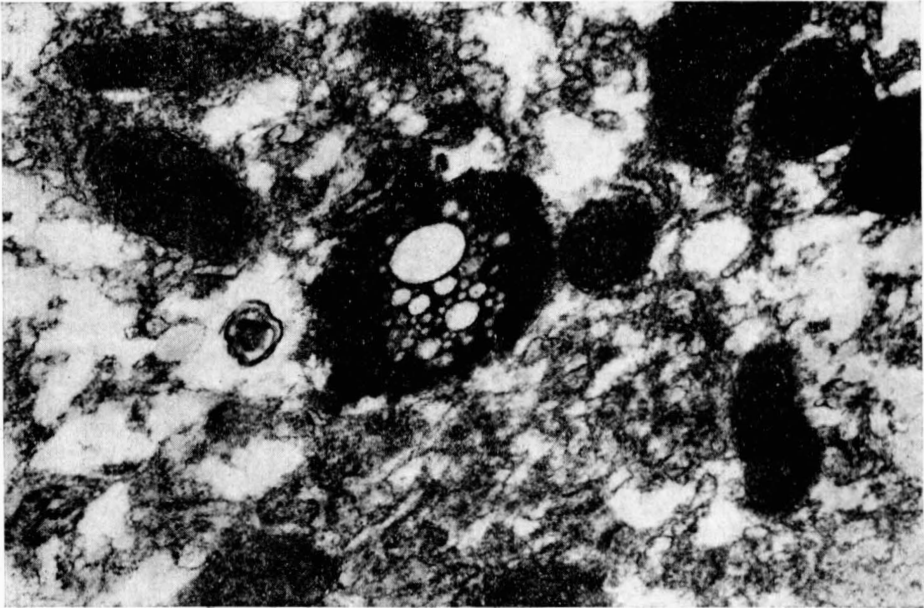


Fig. 8. — M. E. Pigmentación con presencia de vacuolas.



# ORUDIS

(Ketoprofén)

**...es volver  
al ritmo de  
cada día**

**Antiinflamatorio mayor - Antirreumático - Antiálgico**

**Buena tolerancia gástrica y biológica**

**INDICACIONES:**

- Reumatismos inflamatorios (artritis, poliartritis reumatoide, espondiloartritis anquilopoyética, periartritis...)
- Reumatismos degenerativos (artrosis, coxartrosis...)
- Accesos de gota.
- Algias neurológicas, neuromusculares (lumbálgias, tortícolis...)
- Síndromes discales.
- Procesos inflamatorios en general.

**POSOLÓGIA:**

3-6 cápsulas al día, repartidas en 2 ó 3 tomas.

**PRESENTACIÓN:**

Envase de 40 cápsulas dosificadas a 50 mgs. de Ketoprofen.

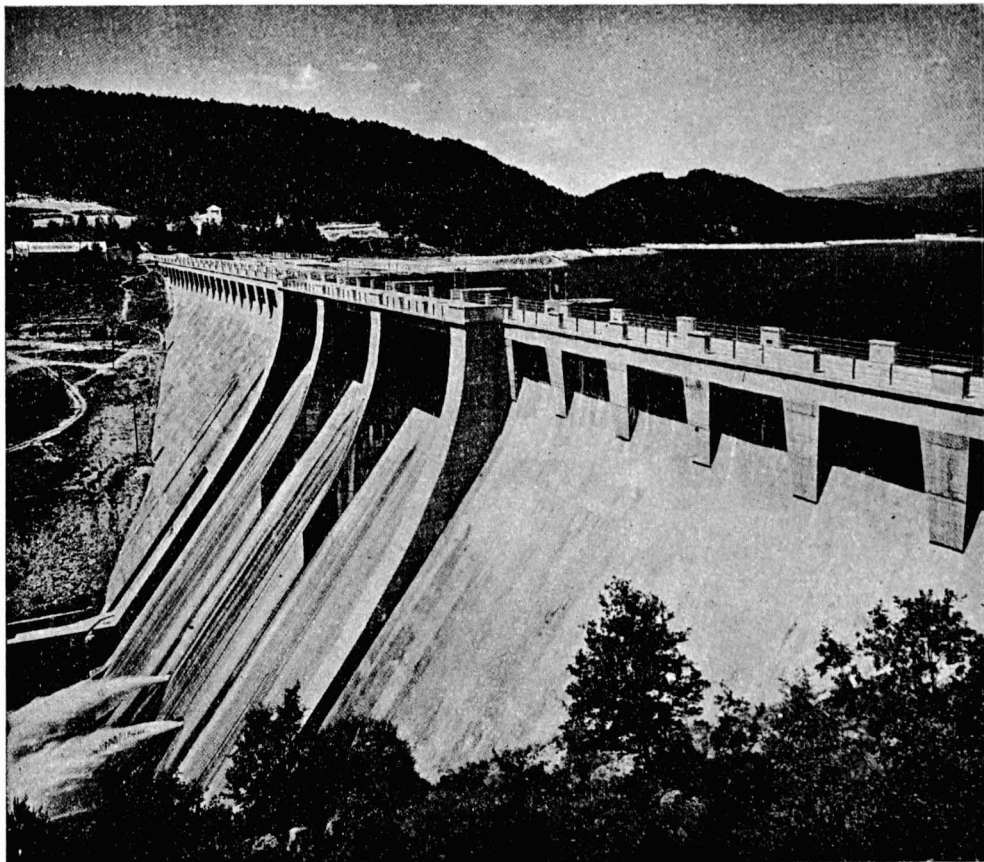
P.V.P. 367,60pts

**rhodia** **rp**

# retens

WASSERMANN

(doxiciclina)



Cápsulas  
de 100 mg.  
Tubo de 8  
Tubo de 16

Posología:  
Una cápsula  
diaria.

Poder terapéutico retenido =

= Acción retardada =

= Baja dosificación =

= Máxima eficacia y tolerancia



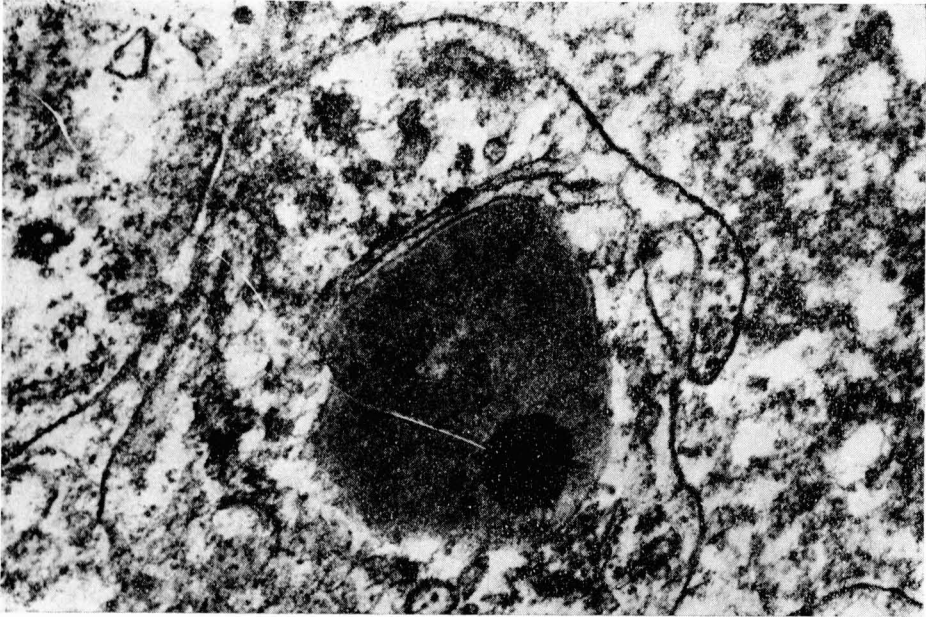


Fig. 9. — Pigmentación de diferentes densidades correspondiendo a formas inmaduras.

raciones. Bilirrubina total 4,5 mg % y directa 3,9 mg %. En controles sucesivos encontramos cifras de bilirrubina total de 3,8 y 5,1 mg % y directa de 3,1 y 4,2 mg % respectivamente. Retención de BSP: a los 45 minutos el 45 %, a los 60 min. el 35,7 %, a los 90 min. el 24,3 % y a los 120 min. el 11,3 %. El aclaramiento del Rosa de Bengala es normal.

Orina: presencia de urobilina y urobilinógeno.

Colecistografía venosa: contrastación prácticamente nula del colecisto (fig. 1).

Colecistografía oral: muestra buena concentración del producto en vesícula biliar. Ausencia de litiasis (fig. 2).

Biopsia hepática: estructura intacta.

No existen lesiones infiltrativas inflamatorias ni hiperplasia del retículo. Ausencia de pigmento y trombos biliares con el microscopio óptico ordinario. Discreta congestión vascular y hepatosis degenerativa (figura 3).

Estudio ultraestructural: técnica de fijación con osmio al 2 % y glutaraldehído al 6 %.

Visión general del parénquima: ligera degeneración grasa. Ausencia de alteraciones mitocondriales. Glucógeno normal. Núcleos de aspecto normal tanto en su membrana como en la distribución cromatinica (fig. 4). Se observa la presencia de numerosas inclusiones pigmentarias (fig. 5).

Las pigmentaciones presentan (al-

gunas de ellas) caracteres típicos de lipofucsina y están rodeadas de una membrana (fig. 6). Junto a estas gruesas pigmentaciones es posible detectar la presencia de gránulos pequeños muy densos que podrían corresponder a hemosiderina (fig. 7). Algunas formas pigmentarias tienden a vacuolizarse (fig. 8) y en otras puede apreciarse una forma difusa, sin concreciones, que podría tratarse de pigmento inmaduro (fig. 9).

## DISCUSION

En nuestro caso, ante la presencia de una paciente con una ictericia asintomática desde el nacimiento del tipo de bilirrubina conjugada, orientaba inmediatamente hacia una hiperbilirrubinemia constitucional, no hemolítica. La retención de BSP, substancia que se elimina también en forma conjugada, frente a una eliminación normal del Rosa de Bengala y a la opacificación de las vías biliares, abogaban hacia un síndrome de Rotor. La ausencia de pigmentación del parénquima hepático con el microscópico ordinario vino a confirmar este diagnóstico.

El estudio ultraestructural del hígado ha venido a demostrar que en el síndrome de Rotor existe una pigmentación de aspecto lipofucsínico (14,20), lo que pone sobre el tapete la posible identidad con el Dubin.

Si analizamos los datos recogidos en la literatura sobre las características del pigmento en el síndrome de Dubin-Johnson (5, 10, 12, 18) vemos que:

- Se trata de un pigmento heterogéneo, con distintas densidades electrónicas, y con ciertos aspectos que lo aproximan a las lipofuscinas clásicas, sobre todo en los granos voluminosos ricos en vacuolas.
- Existen otros gránulos homogéneos, lo que no es característico de la lipofucsina, y eso más bien hace pensar en su naturaleza melánica o hemosiderínica (18, 19).

En cuanto al resto de la estructura del hígado en el síndrome de Dubin se señalan en todos los casos hasta hoy referidos en la literatura (4, 5, 15) las siguientes alteraciones:

- Vacuolización del retículo liso con ocasionales fragmentaciones.
- Signos de sufrimiento inespecífico de las mitocondrias.
- Aparato de Golgi dilatado.
- Nunca se observan alteraciones nucleares y las membranas celulares rara vez se modifican. Las imágenes de retención biliar son poco numerosas.

En cuanto al síndrome de Rotor, el estudio ultraestructural de los pocos casos conocidos evidencia, aparte de la existencia del pigmento, pequeñas alteraciones estructurales, muy variables de un caso a otro, y nada específicas:

- a) Respecto del pigmento la mayoría de autores están de acuer-

do en que la sobrecarga pigmentaria del Rotor es de naturaleza lipofuscínica y parecida a las inclusiones de este tipo que se pueden observar en el hepatocito humano (21, 22), si bien con un contenido proteico menos que en el síndrome de Dubin. Se señala frecuentemente la asociación con inclusiones de hemosiderina (7). Para De Sandre los gránulos en el Rotor serían muy parecidos a los de lipofuscina siendo más grandes, más opacos y de contornos más irregulares en el Dubin (22, 26).

- b) Las alteraciones estructurales señaladas en el Rotor son las siguientes (15, 17, 22):
- Ensanchamiento de los espacios intercelulares.
  - Estasis biliar acusado.
  - Ensanchamiento del espacio de Disse en el polo vascular. Para algunos se trataría de artefactos (11, 29).
  - Presencia de importantes alteraciones mitocondriales, con inclusiones fibrilares de estructura cristalina (15, 17). Mientras que algunos autores sobrevaloran estas alteraciones otros afirman que pueden darse en sujetos sanos y en otros procesos hepáticos (20).

En el estudio del hígado de nuestra paciente encontramos numerosas gra-

nulaciones pigmentarias, algunas de ellas con grandes inclusiones vacuolares (fig. 8) y con caracteres típicos de lipofuscina. En otras (fig. 9) se observa perfectamente una distinta densidad electrónica tal como se ha señalado en el Dubin. Finalmente puede verse en la figura 7 unas pequeñas granulaciones fuertemente densas que podrían corresponder a depósitos de hemosiderina.

De las alteraciones estructurales referidas observamos en nuestro caso la presencia de inclusiones fibrilares en las mitocondrias (fig. 6). Por otra parte existe una total ausencia de pigmento biliar en forma de trombos.

Los datos proporcionados por la microscopia electrónica, tanto en los casos de la literatura como en el nuestro, demuestran que existe un gran parentesco entre estas dos enfermedades. Ciertos autores admiten el paso de una forma a otra (3, 6) y otros llegan incluso a afirmar que el Rotor es una variante de la enfermedad de Dubin (1, 2, 21, 24).

En cuanto a la contrastación de la vesícula en el Rotor, considerado como un signo clásico y específico, también se ha señalado repetidamente su ausencia y por el contrario hay casos de opacificación del colecisto en el síndrome de Dubin (8, 9, 21, 23).

## RESUMEN

Los autores presentan un caso de síndrome de Rotor con estudio ultraestructural del hígado. Desde el punto

de vista de las alteraciones ultraestructurales se realiza un estudio comparativo con el síndrome de Dubin - Johnson considerando el parentesco o la posible identidad de estos dos procesos.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ARIAS, I. M.: Studies of chronic familial non hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum with and without unidentified pigment in the liver cells. *Amer. J. Med.*, 1961, 31, 510-518.
2. ARIAS, I. M.: Chronic familial non-hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum. *Gastroenterology*, 1962, 43, 588-590.
3. ASCIONE, A., y CUCOURULLO -RILIEVE: Di microscopia electronica in un caso tipico di sindrome di Rotor ed in due sorelle apparentemente sarre. *Riv. Anat. Pat.*, 1965, 27, 277-293.
4. BARONE, P.: Colostasi intra - cellulare pura. Richerche ultrastrutturali su due casi di sindrome di Dubin Johnson e su soggetti anetterici trattati con chlorpromazina. *Virchows Arch. Path. Anat.*, 1966, 341, 43-53.
5. CAROLI, J.; JULIEN, C., y J. L. POUSSET: La maladie de Dubin Johnson mélanosis hépatique. Evolution des idées concernant la nature mélanique du pigment inter - hépatique et contribution nouvelle á propos d'un cas avec mélanurie. *Rev. Mal. Foie*, 1965, 3, 133-158.
6. COLLORIDI, V., y E. REZZA: L'ittero cronico idiopatico nell'infanzia. *Acta Paediat. Ital.*, 1963, 176, 509-525.
7. DE BRITO, T., y L. C. DA SILVA: Electron microscopy of the liver in non - hemolytic acholuric jaundice with kernicterus (Crigler Najjar) and in idiopathic conjugated hyperbilirubinemia (Rotor). *Gastroenterologia (Basel)*, 1966, 106, 325-335.
8. DROCHSMANS, P.: The fine structure of melanine granules. The early, mature and compound formes. Structure and control of the melanocyte. Sixth International pigment cell Conference (G. Della Porta et Muhlbock, édit.), Berlín, Heidelberg, Nueva York, 1966, 90-95.
9. DUBIN, I. N.: Chronic idiopathic jaundice. A review of fifty cases. *Amer. J. Med.*, 1958, 24, 268-292.
10. ERHLICH, J. C.; NOVIKOFF, A. B.; PLATT, R., y ESSNER, E.: Hepato cellular lipofuscin and the pigment of chronic idiopathic jaundice. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1960, 36, 488-491.
11. GAUTIER, A.; OKOLICSANYI, L., y GARDIOL, D.: Hyperbilirubinemies constitutionnelles non hémolytiques et passage transhépatocytaire de la bilirubine. *Gazz. Sanit.*, 1969, 40, 81-105.

12. HERMAN, J. D.; COOPER, E. B.; TARENCHI, A., y SPRINZ, H.: Hyperbilirubinémie constitutionnelle á bilirubine sérique libre et dépôts pigmentaires hépatiques. A propos d'un cas. *Amer. J. Dig. Dis.*, 1964, 9, 160.
13. ICHIDA, F., y FUNAHASHI: Electron microscopic observation on liver cells of cases with Dubin - Johnson syndrome. *Acta Hepato - splenol.*, 1964, 11, 332.
14. JANUSZ CZARNECKI; NOWAROWSKI, A., y PAWLOWSKA, A. - TOCHMAN: Ultrastruktura komorki watrobowej wzespole rotora. *Pat. Pol.*, 1973, XXIV, 1, 139-144.
15. MINIO, F.; GAUTIER, A., y MAGNENAT, P.: L'ultrastructure du foie humain lors d'ictères idiopathiques chroniques. *Z. Zellforsch.*, 1966, 72, 168-183.
16. MINIO, F.; ALIBERTI, F.; GARDIOL, D.; GAUTIER, A.; MAGNENAT, P., y TORSOLI: L'ultrastructure du foie humain lors d'ictères idiopathiques chroniques. II. Etude d'un cas atypique d'ictère à bilirubine directe. *Z. Zellforsch.*, 1965, 66, 469-503.
17. MOLBERT, E., y MARX, R.: Elektronenmikropische Untersuchungen am Lebergewebe beim Rotor - Syndrom. *Acta Hepato - splenol* (Stuttg), 1966, 13, 160-175.
18. MUSCATELLO, V.; COPPO, M., y AGNOLUCCI, M. T.: The Dubin - Johnson syndrome: An electron microscopic study of the liver cell. *Acta hepato - splenol.*, 1967, 14, 3, 162-168.
19. MUSCATELLO, V.; COPPO, M., y AGNOLUCCI, M. T.: Syndrome de Dubin - Johnson. *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie*, 1965, 3, 6, 127-132.
20. OKOLICSANYI, L.; TORRADO, A.; NUSSLE, D.; GARDIOL, D., y GAUTIER, A.: Etude clinique et ultrastructurale d'un cas de syndrome de Rotor. *Rev. Inter. Hépat.*, XIX, 6, 393-405, 1969.
21. PAGES, A., y BALDET, P.: Le syndrome de Dubin - Johnson. *Ann. Anat. Path.*, 1969, 14, 77-106.
22. PATRASSI, G.; DE SANDRE, G., y LEONARDI, P.: Classification de la Cholémie Familiale à la lumière des ultrastructures du foie. *Rev. Int. Hépat.*, 1965, 15, 481-487.
23. PERREAU, P.; FREESNAUD, L.; JOUBAUD, F.; SINARD, C.; GARRAIS, J.; GOGORNE, J. C., y RIBIEN, P.: Deux cas de maladie de Dubin - Johnson. *Rev. franc. Gastroenterologie*, 1967, 31, 49-53.
24. PECK, O. C.; REY, D. F., y SNELL, A. M.: Familial jaundice with free and conjugated bilirubin in the serum and without liver pigmentation. *Gastroenterology*, 1960, 39, 625-627.
25. ROTOR, A. B.; MANAHAN, L., y FLORENTIN, A.: Familial nonhemolytic jaundice with direct van den Bergh reaction. *Acta med. philipp.*, 1948, 5, 37-49.
26. SANDRE DE G.; LEONARDI, P.; PERONA, G., y FREZZA, M.: Il problema nosografico delle colemie familiari: considerazioni sulla base di elementi clinici, istopatologici e biochimici rlevat su tre pazenti. *Acta Med. Patav.*, 1964, 24, 1.

27. SATLER, J.: Another variant of constitutional familial hepatic dysfunction with permanent jaundice and with alternating sérum bilirubin reaction. *Acta Hepato splenol.*, 1966, 13, 38.
28. SATLER, J., y MARKOVIC, S.: Ultramikroskopske promenen kod sindroma Rotor. *Medicinski Glasnik.*, 1971, XXV, 11-12, 373-376.
29. SIMON, G., y VARONIER, H. S.: Etude au microscope électronique du foie de deux cas d'ictère non hémolytique congénital de type Gilbert. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1963, 93, 459-465.
30. UEDA, H.: Fine estructura of the liver in constitutional hyperbilirubinemia. *Proc. 2nd World Congr. Gastroenterol.*, Munich, 1962, 1963, 3, 138-201.