

Dubinův-Johnsonův syndrom – kazuistika

MUDr. Marek Vebr

Dětská klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

Článek na téma Dubinův-Johnsonův syndrom shrnuje základní poznatky tohoto onemocnění. Dále je zmíněn význam genetického vyšetření při podezření na toto onemocnění. Závěrem je uvedeno krátké kazuistické sdělení.

Klíčová slova: Dubinův-Johnsonův syndrom, konjugovaná hyperbilirubinemie, ikterus, autozomálně recesivní onemocnění.

Dubin-Johnson syndrom – case report

The article on Dubin-Johnson syndrome summarizes the basic knowledge of this condition. It further discusses the significance of genetic testing when there is a suspicion of this disease. In conclusion, a brief case report is presented.

Key words: Dubin-Johnson syndrom, conjugated hyperbilirubinemia, jaundice, autosomal recessive disease.

Úvod

Dubinův Johnsonův syndrom (DJS) je vzácné autozomálně recesivní onemocnění. Popsáno bylo v roce 1954 lékaři Dubinem a Johnsonem (1). Je charakterizované konjugovanou hyperbilirubinemií. Jeho prevalence v populaci je nízká (2). V určitých regionech je jeho výskyt vyšší, dosahuje až prevalence 1 : 1 500, jedná se například o Irán, Irák, Japonsko a Maroko. Dále je typický vyšší výskyt v romské populaci (3, 4).

Syndrom je často považován za benigní stav, který obvykle nemá závažné zdravotní důsledky, avšak vyžaduje správnou diagnostiku a diferenciaci od jiných hepatobiliárních onemocnění (5).

Teorie

Příčinou DJS je mutace genu ABCC2. Gen ABCC2 je zodpovědný za tvorbu transportního proteinu, který se nazývá multidrug resistance protein 2 (MRP2). Protein MRP2 se podílí na transportu látek z buněk a je nezbytný pro sekreci konjugovaného bilirubinu z hepatocytu do žlučových cest. Mutace ABCC2 genu vede k tomu, že MRP2 protein je méně exprimovaný na kanalikulární membráně

hepatocytu. Konjugovaný bilirubin se hromadí v hepatocytech, narůstá konjugovaný bilirubin v séru (2).

Hlavním klinickým příznakem je kontinuální nebo intermitentní ikterus a méně často mírná hepatomegalie. Někdy je popisována tupá bolest v oblasti jater, celková slabost, únava a ztráta chuti.

Příznaky se mohou projevit již v kojeneckém ale i dětském věku a neovlivňují růst ani vývoj. Laparoskopicky může překvapit nápadně tmavá barva jater („černá játra“) (6).

Typickým laboratorním znakem pro DJS je konjugovaná hyperbilirubinemie a bilirubinurie – viz výše. Jaterní transaminázy jsou obvykle ve fyziologických mezích (7). Onemocnění má dobrou prognózu a léčba není potřebná. V diferenciální diagnostice je nutné pomýšlet na další syndromy, pro které je typická konjugovaná hyperbilirubinemie, a to zejména Rotorův syndrom (8).

Genetika

Genetické vyšetření je nezbytné k definitivní diagnostice Dubinova-Johnsonova syndromu. Syndrom je děděn autosomálně recesivně, což znamená, že pro projevení po-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research in Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(6):408-409

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.077>

Článek přijat redakcí: 5. 9. 2024

Článek přijat k tisku: 18. 11. 2024

MUDr. Marek Vebr

vebrm@fnplzen.cz

ruchy musí být přítomny dvě kopie mutovaného genu, jedna od každého rodiče.

Gen ABCC2

Gen ABCC2 se nachází na chromozomu 10q24 a kóduje protein MRP2, který patří do skupiny transportérů ATP-vázaných proteinů, jež jsou zodpovědné za transport různých látek přes buněčné membrány. Protein MRP2 hraje klíčovou roli v hepatobiliární exkreci konjugovaného bilirubinu, žlučových kyselin, léků a dalších metabolitů. Porucha v tomto transportu způsobená mutacemi v genu ABCC2 vede ke kumulaci bilirubinu v jaterních buňkách.

Mutace a jejich důsledky

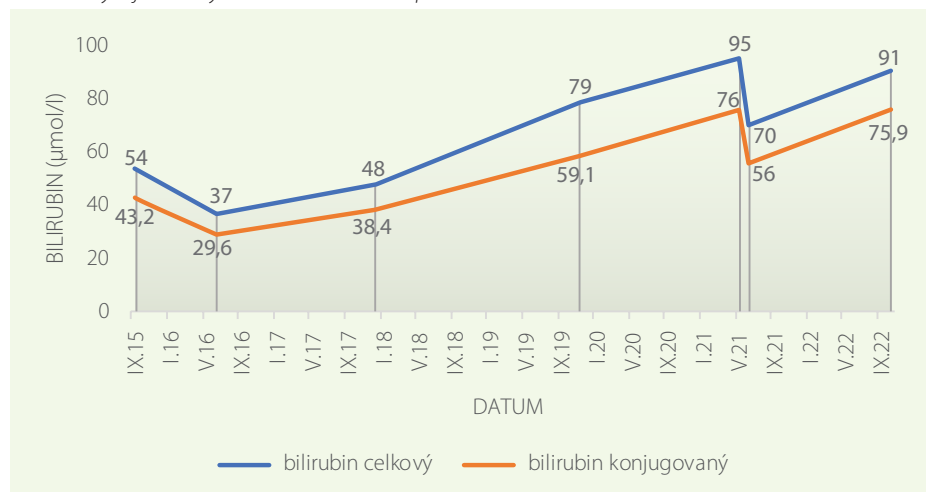
Existuje několik známých mutací v genu ABCC2, které jsou spojeny s Dubinovým-Johnsonovým syndromem. Tyto mutace mohou zahrnovat inserce, delece nebo bodové mutace, které vedou k předčasnému ukončení proteosyntézy nebo ztrátě funkce proteinu MRP2.

V České republice je prevalentní mutace č. 1013_1014delTG, která byla popsána českými autory v roce 2016 (4).

Kazuistika

Naše kazuistické sdělení popisuje chlapce, pocházejícího z romské populace. Poprvé byl vyšetřený v gastroenterologické ambulanci v devíti letech pro náhodně zjištěnou hyperbilirubinemií praktickým pediatrem. Ikterus ani novorozenecká žloutenka u chlapce popsána nebyla. Vstupně byla patrná pouze konjugovaná hyperbilirubinemie, jaterní transaminázy včetně obstrukčních enzymů byly v normě (Bi celkový 54 $\mu\text{mol/l}$, Bi konjugovaný 43,2 $\mu\text{mol/l}$, ALT 0,29 $\mu\text{kat/l}$, AST 0,39 $\mu\text{kat/l}$, GGT 0,20 $\mu\text{kat/l}$, ALP 3,52 $\mu\text{kat/l}$).

Graf 1. Vývoj hodnoty bilirubinu uvedeného pacienta v čase



Žlučové kyseliny vstupně vyšetřeny nebyly. Dále byly vyloučeny infekční a autoimunitní hepatitidy. Ultrasonografické vyšetření břicha bylo s normálním nálezem. V interním nálezu byl chlapec bez pozoruhodností, ikterus pozorován nebyl, bolesti břicha neměl. Gilbertův syndrom byl genetickým vyšetřením vyloučen. Ve věku 10–16 let byl chlapec sledován, vždy při kontrolách patrná konjugovaná hyperbilirubinemie, jaterní transaminázy, včetně obstrukčních enzymů po celou dobu bez elevace, žlučové kyseliny pokaždě v normě. Intermitentně rodinou i pacientem popsán v domácím prostředí ikterus a intermitentní bolesti břicha, vždy lokalizované do hypogastrii nebo periumbilikálně. Vzhledem ke špatné compliance se nepodařilo vyzkoumat, zda bolesti břicha korelovaly s elevací bilirubinu.

Ve věku 16 let byl odeslán k dalšímu vyšetření na vyšší pracoviště, kde byl geneticky potvrzen Dubinův-Johnsonův syndrom. U chlapce byla popsána homozygotní patologická varianta c.1013_1014delTG. Jak již bylo výše uvedeno, tato varianta byla popsána v ro-

ce 2016, a je typická pro romskou populaci. Po prokázání DJS se již chlapec na další kontroly do gastroenterologické ambulance nedostavil, o genetickém testování dalších členů rodiny bohužel nemáme informace.

Závěr

Dubinův-Johnsonův syndrom je vzácná, geneticky podmíněná choroba, která má většinou benigní průběh. Diagnostika se zakládá na důkladném interním vyšetření, typických laboratorních parametrech a v neposlední řadě genetickém vyšetření.

Správná diagnostika je zásadní pro diferenciaci od závažnějších onemocnění. Většina pacientů s Dubinovým-Johnsonovým syndromem nevyžaduje žádnou specifickou léčbu, protože onemocnění je obvykle asymptomatické. Klíčové je pacienty informovat o příznacích, které by mohly naznačovat zhoršení funkce jater, jako jsou únava, bolesti břicha a ikterus. Dále je nutné informovat pacienta o jeho zdravotním stavu, aby v budoucnu nebyli mylně diagnostikováni s jinými závažnějšími hepatobiliárními onemocněními.

LITERATURA

1. Skandalakis JE, Johnson RH, Rand EO. Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells; a new clinicopathologic entity with a report of 12 cases. *Medicine*. 1954;33:392-393.
2. Talaga ZJ, Vaidya PN. Dubin Johnson Syndrome. StatPearls Publishing, Treasure Island. 2022.
3. Tate G, Li M, Suzuki T, et al. A new mutation of the ATP-binding cassette, sub-family C, member 2 (ABCC2) gene in a Ja-

panese patient with Dubin-Johnson syndrome. *Genes Genet Syst*. 2002;77:117-121.

4. Slachetova L, Seda O, Behunova J, et al. Genetic and biochemical study of dual hereditary jaundice: Dubin-Johnson and Gilbert's syndromes. Haplotyping and founder effect of deletion in ABCC2. *European Journal of Human Genetics*. 2016;24:704.
5. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, et al. Inherited Disorders of Bilirubin Clearance. *Pediatr Res*. 2016;79:378.

- 6. García AC, García DRC, Ramírez AL, et al. Dubin-Johnson syndrome as a laparoscopic finding. *Revista española de enfermedades digestivas*. 2021;113:610-611.
- 7. Siddiqui AH, et al. Dubin-Johnson Syndrome: A Case Report. *Cureus*. 2023;15:225-226.
- 8. Morais M, Couvert P, Jéru I, et al. Rotor Syndrome Presenting as Dubin-Johnson Syndrome. *Case Rep Gastroenterol*. 2022;16:452-455.