

R. Molina Ramos¹
S. Villanueva Curto²
J. M. Molina Ramos³

Enfermedad de Gilbert y esquizofrenia

¹ Fundación Hospital Manacor

Mallorca

² Hospital de Móstoles

Madrid

³ Centro de Salud Bartolomé González
Móstoles (Madrid)

La enfermedad de Gilbert o hiperbilirrubinemia no conjugada es un tipo de hiperbilirrubinemia benigna familiar frecuente en la población general. Presentamos un caso en el que la exacerbación y remisión de la hiperbilirrubinemia se correlacionó estrechamente con la evolución de los síntomas psicóticos. Algunos estudios han encontrado que los pacientes esquizofrénicos presentaban con mayor frecuencia hiperbilirrubinemia que otros trastornos mentales o que la población general. El estrés y el ayuno son factores que contribuyen a la elevación de los niveles de bilirrubina en sangre en los pacientes con enfermedad de Gilbert. La paciente era una mujer de 38 años hospitalizada por clínica psicótica aguda que presentaba una bilirrubina total de 2,7 mg/dl. En el tratamiento se utilizó risperidona, mejorando los síntomas psicóticos y observándose un descenso de los niveles de bilirrubina en sangre sin afectarse la función hepática.

Palabras clave:

Esquizofrenia. Psicosis. Hiperbilirrubinemia no conjugada. Enfermedad de Gilbert. Risperidona.

Actas Esp Psiquiatr 2006;34(3):206-208

Gilbert's syndrome and schizophrenia

Gilbert's syndrome (idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia) is a benign hyperbilirubinemia found in the general population. We report one case in which the exacerbation and remission of hyperbilirubinemia closely correlated with the psychosis of schizophrenia. Some studies have reported that schizophrenic individuals had a significantly higher frequency of hyperbilirubinemia than patients suffering from other psychiatric disorders and the general healthy population. Stress and fasting are well-known contributors to elevated plasma bilirubin levels in patients with Gilbert's syndrome. A 38 year old woman inpatient with acute schizophrenic symptoms had a bilirubin plasma level of 2.7 mg/dl. She was treated with risperidone that produced no adverse effects on hepatic function. Schizophrenic symptoms im-

proved and a decrease in bilirubin plasma concentration was observed.

Palabras clave:

Schizophrenia. Psychosis. Unconjugated hyperbilirubinemia. Gilbert's syndrome. Risperidone.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gilbert es una hiperbilirrubinemia crónica y benigna que afecta a un 3-7 % de la población general¹. Recibe distintos nombres, todos descriptivos, como ictericia juvenil intermitente, hiperbilirrubinemia crónica leve, ictericia familiar no hemolítica-no obstructiva, disfunción hepática constitucional y bilirrubinemia benigna no conjugada. Fue descrita en 1901 como una enfermedad benigna familiar que cursa con hiperbilirrubinemia en ausencia de alteraciones estructurales hepáticas o hemólisis. Este trastorno implica un grupo heterogéneo de defectos bioquímicos que parecen estar relacionados con una disminución de la actividad de la enzima que favorece la conjugación de la bilirrubina (glucuronosiltransferasa) o bien (en menor proporción) por una disminución de la captación hepática de la bilirrubina. Existen factores hereditarios no del todo conocidos que aumentan el riesgo de la enfermedad a través de un defecto en la expresión del gen *UGT1*², si bien hay algunos casos de sujetos sin antecedentes familiares que padecen la enfermedad. Es más frecuente en varones. Los individuos afectados por lo general no presentan ictericia; no obstante, ésta aparece en condiciones de esfuerzo excesivo, estrés, ayuno e infecciones. La ictericia se hace evidente cuando la bilirrubina sérica alcanza niveles iguales o superiores a 2,5 mg/dl³. Sin embargo, hasta ahora no se ha aclarado si el estrés o el ayuno puede provocar hiperbilirrubinemia en personas que no tienen predisposición genética a la enfermedad de Gilbert. El diagnóstico se hace mediante pruebas de provocación, como el ayuno (p. ej., con una dieta de 400 calorías durante 48 h) o con la administración de fenobarbital, que en la enfermedad de Gilbert producen, respectivamente, una elevación y un descenso de los niveles de bilirrubina no conjugada en sangre.

Algunos pacientes esquizofrénicos pueden presentar alteraciones en las membranas celulares de los hematíes, lo

Correspondencia:

Rosa Molina Ramos

Unidad de Psiquiatría

Fundación Hospital Manacor

07500 Mallorca

Correo electrónico: rmolina@hospitalmanacor.org

que puede provocar una elevación de las concentraciones plasmáticas de bilirrubina⁴. El tratamiento con fármacos antipsicóticos parece que puede normalizar las alteraciones fosfolípídicas de la membrana de los hematíes en pacientes esquizofrénicos⁵.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 38 años natural de Eslovaquia que reside en España desde hace 11 años. Está casada y es madre de un niño de 10 años. Realiza actividad laboral como traductora. Ingresa en la unidad de psiquiatría procedente de urgencias, donde acude acompañada por la policía con autorización judicial para ingreso involuntario debido a las alteraciones conductuales de la paciente, que han provocado un importante deterioro en su funcionamiento habitual, interfiriendo de forma notable en su vida familiar. En la exploración psicopatológica presenta sintomatología psicótica aguda con ideas delirantes de perjuicio, numerosas interpretaciones delirantes de la realidad, alucinaciones auditivas y nula conciencia de enfermedad. No refiere alergias medicamentosas ni enfermedades somáticas de interés. Niega el consumo de tóxicos (al ingreso la detección de cocaína, opiáceos y cannabis resalta negativa en orina). Relata antecedentes de conductas bulímicas en la adolescencia, para las que realizó tratamiento psicoanalítico en su país, pero nunca ha estado hospitalizada en ninguna unidad psiquiátrica. No existen antecedentes psiquiátricos familiares.

Al ingreso llama la atención un aspecto icterico, por lo que se solicita interconsulta con el servicio de medicina interna, detectándose en la bioquímica sanguínea una bilirrubina de 2,7 mg/dl con función hepática normal y una bilirrubina directa de 0,6 mg/dl. El resto de pruebas complementarias solicitadas fueron normales, incluida una tomografía computarizada (TC) craneal. El cuadro se filió como una enfermedad de Gilbert que, tras una anamnesis detallada la hiperbilirrubinemia, parecía estar en relación con una dieta para perder peso a base de salvia que la paciente había comenzado unas semanas antes de su ingreso.

Se inició tratamiento con 3 mg de risperidona y 1,5 mg de clonazepam. Coincidiendo con la mejoría de los síntomas psicóticos y la normalización en la ingesta de alimentos, los niveles de bilirrubina también disminuyeron. No se objetivaron efectos secundarios con el tratamiento psicofarmacológico ni alteraciones en la función hepática.

DISCUSIÓN

Hay pocos trabajos sobre la relación entre hiperbilirrubinemia y enfermedades mentales (tabla 1). Muller et al.⁶ realizaron un estudio retrospectivo sobre los niveles de bilirrubina plasmática al ingreso en 892 pacientes psiquiátricos, excluyendo a aquellos que presentaran alteraciones hepáticas, abuso de sustancias, hemólisis o incremento de las enzimas hepáticas. Observaron que los pacientes con esquizofrenia presentaban una incidencia significativamente más alta de hiperbilirrubinemia que los pacientes con otros trastornos mentales. Además valoraban como posibles factores relacionados con la hiperbilirrubinemia en pacientes psiquiátricos el estrés que puede suponer la hospitalización y los períodos de ayuno que frecuentemente pueden presentar estos pacientes coincidiendo con episodios de descompensación psicótica aguda, pero, sin embargo, esta hipótesis no explicaba la mayor incidencia en pacientes con esquizofrenia frente a las otras patologías psiquiátricas. Sugerían que la hiperbilirrubinemia no parecía que se debiese a los efectos hepatotóxicos de los fármacos antipsicóticos, porque, en primer lugar, observaron que los niveles de bilirrubina tendían a disminuir en la mayoría de los pacientes durante el tratamiento antipsicótico y, en segundo lugar, porque cuando la hiperbilirrubinemia se produce por fármacos lo esperable es que el incremento se produzca a expensas de la bilirrubina directa o conjugada⁷ y no de la indirecta, como aparecía en estos pacientes.

Miyaoka et al.⁸ observaron que los pacientes esquizofrénicos con hiperbilirrubinemia tendían a presentar síntomas psicóticos agudos más graves, planteando una posible relación entre las altas concentraciones plasmáticas de bilirrubina y la gravedad de los síntomas psicóticos.

Tabla 1

Estudios previos sobre hiperbilirrubinemia y esquizofrenia

Estudios	N	Total de pacientes con hiperbilirrubinemia	Hiperbilirrubinemia en pacientes con			
			Manía	Depresión	Neurosis/TP	Esquizofrenia
Müller et al. (1991)	892	11 %	9,2 %	6,1 %	9,3 %	25,4 %
Miyaoka et al. (2000)	290	9 %	3,2 %	2,6 %	4,2 %	20,6 %
TP: trastornos de la personalidad.						

La toxicidad relacionada con deficiencias genéticas en la glucuronosiltransferasa es conocida en el caso de antipsicóticos como las fenotiazinas o los antidepresivos tricíclicos, por lo que suelen ser evitados en pacientes con alteraciones hepáticas⁹. Sin embargo, Durst et al.¹⁰ comunicaron la ausencia de efectos secundarios o alteraciones en la función hepática en pacientes tratados con fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos.

Se han descrito dos mecanismos diferentes que parecen estar implicados en la hepatotoxicidad producida por los antipsicóticos¹¹. El primero de ellos consistiría en reacciones alérgicas que no guardan relación con la dosis utilizada del fármaco y que pueden cursar con o sin ictericia acompañada de fiebre, exantema cutáneo, eosinofilia e incremento de la bilirrubina conjugada, enzimas hepáticas y fosfatasa alcalina. En el segundo mecanismo pueden aparecer incrementos de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina conjugada, pero las alteraciones de la función hepática están relacionadas en este caso con la dosis empleada.

Respecto a los antipsicóticos atípicos existe un caso publicado de un paciente con enfermedad de Gilbert y esquizofrenia que presentó efectos secundarios al sexto día de tratamiento con 10 mg de olanzapina, apareciendo mutismo y ausencia de respuesta a estímulos¹². Se ha descrito también la presencia de mutismo en casos de sobredosis con olanzapina¹³. Parece que los pacientes con alteraciones de la glucuronosiltransferasa podrían presentar síntomas de toxicidad a dosis terapéuticas, ya que la olanzapina es metabolizada en el hígado a través de reacción de glucuronización.

Hemos encontrado únicamente un artículo previo que informa sobre tres casos en los que la exacerbación y remisión de la hiperbilirrubinemia tenía un curso paralelo a los síntomas psicóticos¹⁴ y sobre los cuales los autores planteaban la posibilidad de que la hiperbilirrubinemia pudiera ser un marcador de estado para las descompensaciones psicóticas, relacionado con una forma peculiar de estrés debido a la esquizofrenia.

El interés del caso radica en que la coexistencia de enfermedad de Gilbert y esquizofrenia no parece ser un hecho casual y aislado, sino que tras revisar la literatura existente se trata de un fenómeno relativamente frecuente. Algunos autores han intentado explicar la presencia de la hiperbilirrubinemia en pacientes con síntomas psicóticos agudos como un posible marcador de las descompensaciones psicóticas

o bien como un indicador de gravedad de los síntomas psicóticos, pero estos hallazgos todavía no han sido suficientemente estudiados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Owens D, Evans J. Population studies of Gilbert's syndrome. *J Med Genet* 1998;12:152-6.
2. Kraemer D, Scheurlen M. Gilbert disease and type I and II Crigler-Najjar syndrome due to mutations in the same UGT1A1 gene locus. *Med Klin (Munich)* 2002;97:528-32.
3. Wallach J. Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio. Barcelona: Masson, 2000.
4. Glen AI, Glen EM, Horrobin DF. A red cell membrane abnormality in a subgroup of schizophrenic patients: evidence for two diseases. *Schizophr Res* 1994;12:53-61.
5. Doris AB, Wahle K, MacDonald A. Red cell membrane fatty acids, cytosolic phospholipase-A2 and schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;31:185-96.
6. Müller N, Schiller P, Ackenheil M. Coincidence of schizophrenia and hyperbilirubinemia. *Pharmacopsychiatry* 1991;24:225-8.
7. Hollister L. Allergic reaction to tranquilizing drugs. *Am J Med* 1958;49:17-29.
8. Miyaoka T, Seno H, Itoga M, Iijima M, Inagaki T, Horiguchi J. Schizophrenia-associated idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *J Clin Psychiatry* 2000;61: 868-71.
9. Burchell B, Soars M, Monaghan G. Drug-mediated toxicity caused by genetic deficiency of UDP-glucuronosyltransferases. *Toxicol Lett* 2000;15:333-40.
10. Durst R, Jabotinsky-Rubin K, Dorevitch A, Kikinzon L, Tur-Kaspa R. Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) and concurrent psychotropic drug administration. *Pharmacopsychiatry* 1993;26:49-52.
11. Dincsoy H, Saelinger D. Haloperidol-induced chronic cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1982;83:694-700.
12. Martín Escudero JC, Dueñas Lita A, Pérez Castrillón JL, Herreros Fernández V. Olanzapine toxicity in unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). [Correspondence]. *Br J Psychiatry* 2003;182:267.
13. Hanel E, Sandmann MC, Kranich M. Neuroleptic malignant syndrome: a case report with recurrence with the use of olanzapine. *Arq Neuropsychiatr* 1998;56:833-7.
14. Miyaoka T, Seno H, Maeda T. Schizophrenia-associated idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome): three case reports [letter]. *J Clin Psychiatry* 2000;61: 299-300.