

Síndrome de Crigler-Najjar: diagnóstico y tratamiento

B. Lodoso Torrecilla, E. Palomo Atance, C. Camarena Grande, M.ªC. Díaz Fernández, L. Hierro Llanillo, A. de la Vega Bueno, E. Frauca Remacha, G. Muñoz Bartolo y P. Jara Vega

Servicio de Hepatología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

Introducción

El síndrome de Crigler-Najjar (SCN) es una entidad infrecuente, caracterizada por hiperbilirrubinemia indirecta grave desde el nacimiento con función hepática normal, y que puede ocasionar querníctero a cualquier edad. Se debe a un déficit total o parcial de la enzima UDP-glucuronil-transferasa (UGT) causado por mutaciones en los exones del gen *UGT1A1*.

Pacientes y métodos

Se revisa la evolución de 7 niños, diagnosticados de SCN, de 1987 a 2004.

Resultados

Los pacientes son 3 niños y 4 niñas, dos de ellas gemelas homocigotas. En 2 familias existía consanguinidad y en tres los hermanos eran sanos; el resto eran hijos únicos. El seguimiento medio fue de 8,3 años (14 meses-17 años).

La ictericia fue detectada en todos en los primeros 3 días de vida. El ingreso que motivó la sospecha diagnóstica ocurrió entre el día 4 y el 60 con cifras de bilirrubina indirecta (BI) de entre 12,5 y 32 mg/dl. En todos se descartó hemólisis y la función hepática fue normal.

El diagnóstico se basó en un estudio genético de 4 casos, en determinación de 0 % de la actividad de la enzima UGT en hígado en uno y en criterios clínicos exclusivamente en los dos restantes. El tratamiento consistió en fenobarbital y fototerapia de 8 a 16 h diarias en todos excepto en tres. En 5 casos se asociaron sales de calcio y en dos colestiramina.

Un total de 2 pacientes desarrollaron querníctero durante la evolución; 2 niños fueron trasplantados con normalización del metabolismo de la bilirrubina. El resto presentaron cifras de BI de entre 15 y 25 mg/dl sin desarrollar alteraciones neurológicas.

Conclusiones

El principal riesgo de los pacientes con SCN es el desarrollo de querníctero, sobre todo con cifras de BI en torno a 25 mg/dl. La fototerapia es útil en el control de estos

pacientes. El trasplante hepático es el único tratamiento definitivo.

Palabras clave:

Crigler-Najjar. Ictericia. Querníctero. Fototerapia. Trasplante hepático.

CRIGLER-NAJJAR SYNDROME: DIAGNOSIS AND TREATMENT

Introduction

Crigler-Najjar syndrome (CNS) is a very rare disease characterized by severe indirect hyperbilirubinemia from birth with normal liver function. It may cause kernicterus at any age. This disease is due to a total or partial deficiency of the UDP-glucuronosyltransferase enzyme caused by a mutation of the five exons of the *ULT1A1* gene.

Patients and methods

We reviewed the clinical outcomes of 7 children diagnosed with CNS between 1987 and 2004.

Results

There were three boys and four girls (two of which were homozygote twins). Two children had familial consanguinity. Three out of the six families had another healthy child. The mean follow-up was 8.3 years (14 months-17 years).

In all patients, jaundice was detected in the first 3 days of life. The children were admitted to hospital between the fourth and the sixtieth day of life with jaundice and indirect bilirubin levels of between 12.5 and 32 mg/dl. In all patients, hemolysis was ruled out and hepatic function was normal.

The diagnosis was based on genetic study in 4 patients, on inactive UGT enzyme in liver in 1 patient, and on clinical features exclusively in 2 patients. Treatment consisted of phenobarbital and phototherapy from 8 to 16 hours a day in all patients except three. Associated calcium salts

Correspondencia: Dra. B. Lodoso Torrecilla.
Colombia, 25, 1.º A. 28016 Madrid. España.
Correo electrónico: blodoso@hotmail.com

Recibido en julio de 2005.

Aceptado para su publicación en febrero de 2006.

were found in 5 patients and cholestyramine was found in two.

Two patients developed kernicterus. Two underwent liver transplantation and bilirubin levels became normal. The remaining patients maintained indirect bilirubin from 15 to 25 mg/dl with no associated neurological alterations.

Conclusions

Patients with CNS are at greater risk of developing kernicterus, mostly associated with indirect bilirubin levels of around 25 mg/dl. Phototherapy is very useful in these patients but the only definitive treatment is liver transplantation.

Key words:

Crigler-Najjar. Jaundice. Kernicterus. Phototherapy. Liver transplantation.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Crigler-Najjar (SCN) es un trastorno del metabolismo de una bilirrubina consistente en un déficit de la enzima UDP-glucuroniltransferasa (UGT) de forma total (tipo 1) o parcial (tipo 2)¹. De las isoformas de dicha enzima, sólo la UGT1A1 es la que contribuye de forma significativa al proceso de conjugación de la bilirrubina en humanos. En el SCN tipo 1 el defecto consiste en deleciones, mutaciones o inserciones en cualquiera de los 5 exones que constituyen el gen *UGT1A1* del brazo largo del cromosoma 2, con lo que se producirán codones stop prematuros o sustituciones de un aminoácido que impedirán la adecuada transcripción del ARNm y producirán la enfermedad mediante su transmisión autosómica recesiva^{2,3}. Por su parte, en el SCN tipo 2 la alteración consiste en la sustitución de un aminoácido, con lo que se reduce la actividad catalítica de la enzima, mientras que en el síndrome de Gilbert lo que ocurre es que el gen *UGT1A1* contiene una secuencia TATAA más^{4,5}.

El SCN fue descrito por primera vez en 1952 por Crigler y Najjar⁶, al referirse a 6 niños de 3 familias que presentaban durante los primeros días de vida ictericia grave

con predominio de la bilirrubina indirecta y que fallecían por querníctero antes de los 2 años de edad. Se considera que el SCN tipo 1 tiene una frecuencia estimada en 0,6 casos por millón de habitantes, y hasta el momento se han recogido en la literatura médica unos 70 casos⁷.

Si el déficit de la enzima es total (SCN tipo 1) la concentración de bilirrubina indirecta (BI) supera con frecuencia los 20 mg/dl, no existen restos de bilirrubina conjugada en el aspirado duodenal y no hay respuesta al tratamiento con enzimas inductoras de la UGT como el fenobarbital^{8,9}. En estos pacientes el riesgo de querníctero es importante, lo que ensombrece su pronóstico si no se instaura un tratamiento^{6,10}. Esta complicación neurológica constituye el principal riesgo en el tratamiento de estos niños, de modo que se produce una necrosis celular en los ganglios de la base, el hipocampo, el núcleo cerebeloso y la sustancia gris^{6,10,11}, producida por el depósito de BI que, cruzando a altas dosis la barrera hematoencefálica, inhibe la síntesis de ARN y proteínas, y altera el metabolismo de los hidratos de carbono y la respiración mitocondrial. Por el contrario, cuando el déficit de la enzima es parcial (SCN tipo 2) la BI rara vez supera los 20 mg/dl, existe respuesta al fenobarbital y el curso es más benigno y con pocas probabilidades de desarrollar querníctero¹² (tabla 1).

El tratamiento consiste en la aplicación de fototerapia¹³, que convierte la fracción IXalfa-ZZ de la BI en un isómero capaz de ser excretado por la bilis. Pueden asociarse quelantes biliares como las sales cálcicas o la colestiramina, y, ante una elevación aguda de la BI que pudiera producir alteraciones neurológicas irreversibles, puede emplearse la plasmaféresis para reducir rápidamente las concentraciones de BI. No obstante, el único tratamiento curativo existente en la actualidad es el trasplante hepático^{14,15}. El objetivo del estudio es analizar la evolución de los pacientes diagnosticados de SCN.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisan las historias clínicas de 7 pacientes diagnosticados de SCN tipo 1 que han sido seguidos por el servi-

TABLA 1. Diagnóstico diferencial de las hiperbilirrubinemias indirectas

	Síndrome de Crigler-Najjar tipo 1	Síndrome de Crigler-Najjar tipo 2	Enfermedad de Gilbert
Histología hepática	Normal	Normal	Normal
BI sérica (mg/dl)	20-50	< 20	< 3
Función hepática	Normal	Normal	Normal
Bilis	Escasa BI	Mayor cantidad de BI que en SCN 1	Cantidad de BI casi normal
Actividad de la UGT	Ausente	Muy reducida	Reducida
Respuesta al fenobarbital	Nula	Parcial	Parcial
Herencia	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva
Prevalencia	Rara (0,6 casos/millón)	Rara	Común (9% de población)
Pronóstico	Riesgo elevado de querníctero	Benigno querníctero raro	Benigno

BI: bilirrubina indirecta; SCN 1: síndrome de Crigler-Najjar tipo 1; UGT: UDP-glucuroniltransferasa.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4143866>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4143866>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)