

Hiperbilirrubinemia indirecta de origen genético: Informe de un caso de síndrome de Crigler-Najjar de tipo II

Indirect hyperbilirubinemia of genetic origin: Case report of Crigler-Najjar syndrome type II

Dr. Jorge Carriel Mancilla^{a,b} y Est. Ana Castañares Perdigón^a

RESUMEN

El síndrome de Crigler Najjar II aparece por un déficit en la conjugación de la bilirrubina debido a la deficiencia parcial de la enzima uridindifosfato-glucuronil transferasa. Por lo general, tiene un curso benigno, a diferencia del Crigler Najjar de tipo I, donde el déficit enzimático es total y los afectados mueren a edades tempranas. Se presenta el caso de una adolescente de 16 años con hiperbilirrubinemia indirecta, síndrome convulsivante y parálisis cerebral. Una correcta historia clínica con estudio genealógico y pruebas funcionales apropiadas, permitieron determinar el diagnóstico definitivo. Esta enfermedad genética se transmite de forma autosómica recesiva, tiene una prevalencia muy baja a nivel mundial y constituye, en general, un reto diagnóstico para los médicos.

Palabras clave: hiperbilirrubinemia indirecta, ictericia congénita, quernícteros, ictericia nuclear, encefalopatía bilirrubínica.

SUMMARY

Crigler Najjar syndrome type II is related to a defect of bilirubin conjugation due to partial deficiency of the enzyme uridine diphosphate-glucuronyl transferase. Usually has a benign course, unlike Crigler Najjar type I, where the enzyme deficiency is total and the affected patients usually die at early ages. We present the case of a teenager with indirect hyperbilirubinemia, seizures and cerebral palsy. A good clinical history with pedigree and appropriate functional tests allowed us to determine the definitive diagnosis. This is an autosomal recessive disorder, has a very low prevalence worldwide, and is a diagnostic challenge for physicians in general.

Key words: indirect hyperbilirubinemia, congenital jaundice, kernicterus, bilirubin encephalopathy.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Crigler-Najjar es un trastorno hereditario poco frecuente, que se transmite generalmente de forma autosómica recesiva, se caracte-

riza por hiperbilirrubinemia indirecta, pruebas de función hepática normales y puede causar encefalopatía bilirrubínica a cualquier edad.¹ Se debe a un déficit total (tipo I) o parcial (tipo II) de la uridindifosfato-glucuronil transferasa (UDP-GT), enzima encargada de la conjugación hepática, debido a mutaciones en los exones del gen UGT1A1. En la actualidad existen más de 50 mutaciones descritas capaces de producir la patología; principalmente, corresponden a mutaciones, inserciones o deleciones de la región 2q37 del cromosoma 2.²⁻⁴ Existen, además, comunicaciones de Crigler-Najjar de tipo I heredado por isodisomía paterna (uniparental) del cromosoma 2.⁵ Por lo general, el Crigler-Najjar II tiene un curso más benigno, responde al tratamiento con fenobarbital y, en muy raras ocasiones, produce encefalopatía bilirrubínica.¹

CASO CLÍNICO

Adolescente de 16 años con cuadro clínico caracterizado por estatus epiléptico e ictericia marcada desde el nacimiento. Ha convulsionado de manera regular desde hace 6 años. Éste representa uno de sus múltiples ingresos a centros hospitalarios.

Desde el nacimiento, la adolescente presentó ictericia, a predominio de bilirrubina no conjugada, que persistió durante las primeras semanas de vida, incluso bajo los efectos de fototerapia. Se realizaron pruebas de función hepática (ALT, AST, GGT, fosfatasa alcalina), siempre dentro de parámetros normales, y medición de hematocrito, hemoglobina y frotis de sangre periférica para descartar hemólisis como causal de la ictericia. La ictericia persistió y a los 4 años se le realizaron nuevas pruebas de función hepática que fueron normales; sin embargo, la bilirrubina indirecta se presentaba constantemente elevada (alrededor de 8 mg/dl). Posteriormente, se le realizó una biopsia hepática que resultó normal.

La paciente tuvo un desarrollo neurocognitivo, intelectual y motriz, aparentemente normal hasta los 10 años (edad hasta la que acudió a la escuela). A partir de entonces, la paciente presentó hipotonía generalizada, somnolencia frecuente,

a. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Católica Santiago de Guayaquil.

b. C.S. Hospital de Playas, área 25 de Guayas. Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

Correspondencia:

Dr. Jorge Carriel Mancilla: j_carriel@hotmail.com

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-7-09

Aceptado: 23-4-10

estrabismo, hipoacusia y convulsiones tónico-clónicas generalizadas, las que frecuentemente desencadenaron cuadros de estatus epiléptico. Las convulsiones cedían inicialmente al tratamiento con fenitoína, fenobarbital y ácido valproico con dosis terapéuticas medias. Se le realizaron resonancias magnéticas de cerebro que revelaron un leve aumento del tamaño de los ventrículos laterales. Con el pasar de los meses, se instauró en la paciente un cuadro compatible con la parálisis cerebral, con bradialia, cuadriparesia, hipotonía e hipotrofia muscular, ataxia, convulsiones frecuentes, déficit intelectual y sordera.

Se decidió su ingreso a UCI donde se administró tiopental sódico para inducir un coma terapéutico; las concentraciones de bilirrubina se encontraron sumamente elevadas (bilirrubina total: 23,4 mg/dl; bilirrubina indirecta: 22,1 mg/dl). Posteriormente se le administró fenobarbital, a cambio del tiopental, con lo que la paciente recobró su estado de conciencia y permaneció sin convulsivar. Además de impedir las convulsiones, el fenobarbital redujo los niveles de bilirrubina de manera evidente (bilirrubina total: 12,6 mg/dl; bilirrubina indirecta: 11,3 mg/dl) (Figura 1).

Entre los antecedentes familiares, la paciente

FIGURA 1. Concentraciones de bilirrubina de la paciente a lo largo de los años

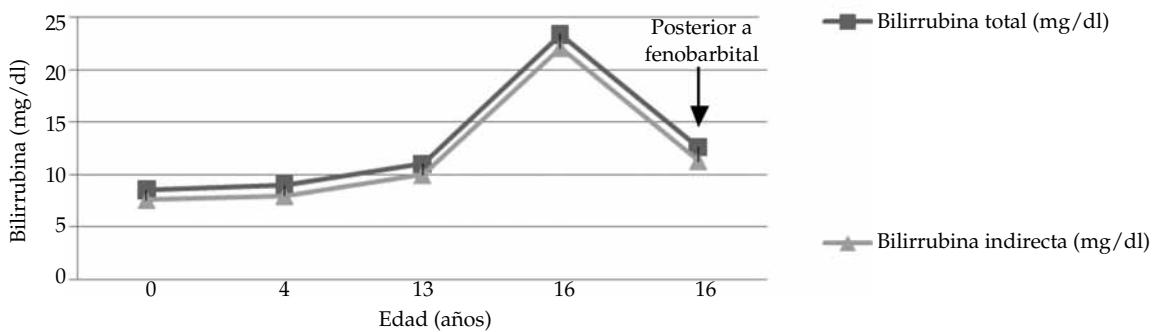
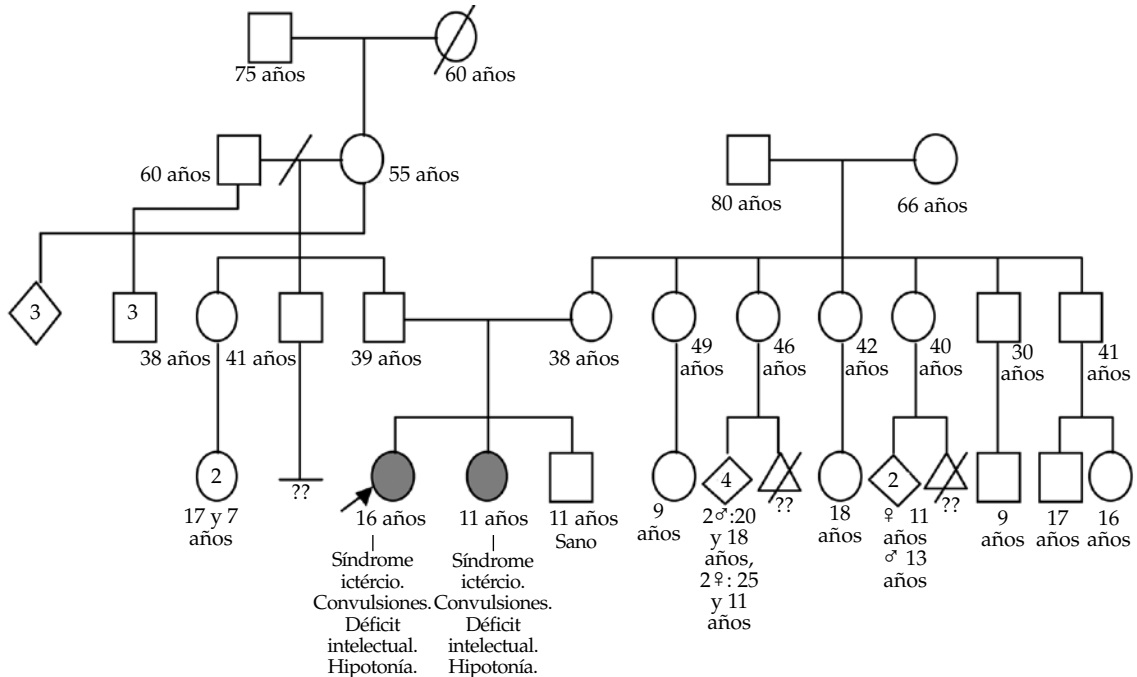


FIGURA 2. Estudio genealógico de la paciente



La presencia de una enfermedad en dos individuos de la misma línea generacional supone un patrón de transmisión horizontal, típico de las enfermedades autosómicas recesivas.

presenta a su hermana menor con datos clínicos similares (síndrome icterico, convulsiones frecuentes, cuadriparesia, déficit intelectual). Se le realizó un estudio genealógico que sugirió una enfermedad de transmisión autosómica recesiva (Figura 2). Además, se efectuó un cariotipo que fue normal.

DISCUSIÓN

Las hiperbilirrubinemias con predominio de la bilirrubina indirecta se relacionan con varias etiologías: diversas causas de hemólisis (congénita y adquirida), o déficit de conjugación parcial o total de bilirrubina debidos a alteraciones enzimáticas hepáticas (síndromes de Gilbert, Crigler-Najjar I y Crigler-Najjar II). Otras causas corresponden a hiperbilirrubinemia poshepatitis y reacciones alérgicas a fármacos.^{1,6}

La etiología hemolítica es fácilmente descartable mediante un hematocrito y medición de hemoglobina que demuestren anemia, así como también presencia de reticulocitosis, prueba de Coombs positiva, aumento de LDH sérica y la disminución de haptoglobina. Rara vez la bilirrubina excede los 4 mg/dl cuando se trata de hemólisis, posterior a la etapa neonatal.⁶

Los déficit de conjugación bilirrubínica que provocan aumento de bilirrubina indirecta son el

síndrome de Gilbert, el síndrome de Crigler-Najjar I, y el síndrome de Crigler-Najjar II. El diagnóstico diferencial entre estas enfermedades se resume en la Tabla 1.^{1,6-8}

La respuesta enzimática al fenobarbital es el principal parámetro para realizar el diagnóstico diferencial; es excelente para el síndrome de Gilbert, con disminución casi al 100% del exceso de bilirrubina indirecta, parcial para el Crigler-Najjar II (CN II), con disminución mayor al 25% de la bilirrubina sérica y respuesta nula en el Crigler-Najjar I (CN I).^{1,7} En el caso presentado, la paciente disminuyó en un 53% la bilirrubina total (de 23,4 a 12,6 mg/dl), y en 51% la bilirrubina indirecta (de 22,1 a 11,3 mg/dl). Lee y cols.⁸ condujeron, debido a la posible dificultad para el diagnóstico entre ambos tipos de Crigler-Najjar basándose únicamente en la respuesta al fenobarbital, un estudio en base al análisis de los pigmentos bilirrubínicos biliares, como método diagnóstico altamente específico de ambas enfermedades, basándose en informes previos de Sinaasapel y cols., y Rubaltelli y cols. En el CN I, la bilis duodenal prácticamente carece de conjugados bilirrubínicos; en el CN II, existen conjugados monoglucurónidos y algunos diglucurónidos se detectan durante el tratamiento con fenobarbital. En el síndrome de Gilbert, el

TABLA 1. Diagnóstico diferencial entre síndromes de Gilbert, Crigler-Najjar de tipo I y de tipo II^{1,5,6,8,9}

	Síndrome Gilbert	Crigler-Najjar II	Crigler-Najjar I
Biopsia hepática	Normal. Aumento modesto de lipofuscina en algunos pacientes	Normal. Microscopía electrónica: hipertrofia e hiperplasia del retículo endoplásmico liso, prominencia del aparato de Golgi, modificaciones de membrana celular	Normal. Presencia ocasional de tapones de bilis en canalículos
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	< 3	< 20	20-50
Pruebas hepáticas	Normal	Normal	Normal
Conjugados bilirrubínicos en bilis	Predominio de diglucurónidos	Predominio de monoglucurónidos	Ausentes o muy escasos
Actividad de UDP-glucuroniltransferasa	25-40% de lo normal	Muy reducida; 10% de lo normal	Ausente
Respuesta al fenobarbital	Reduce casi totalmente bilirrubina	Parcial; reducción > 25% de bilirrubina sérica	Nula
Patrón de herencia	Autosómica dominante	Autosómica recesiva ^a	Autosómica recesiva/ Isodisomía uniparental
Prevalencia	Alta (8% de la población mundial)	Baja (170 casos comunicados) ¹³	Muy baja (70 casos comunicados)
Pronóstico	Excelente	Benigno; riesgo mínimo de quernícterus	Malo; riesgo elevado de quernícterus

a. Existe un caso descrito de transmisión dominante negativa: Koiwai O, Aono S, Adachi Y, Kamisako T, et al. Crigler-Najjar syndrome type II is inherited both as a dominant and a recessive trait. *Human Molecular Genetics* 1996; 5(5): 635-647.

pigmento predominante es el diglucurónido de bilirrubina.⁸ En lo referente al aspecto histológico, en el CN II el microscópico electrónico detecta lesiones hepatocelulares: hipertrofia e hiperplasia del retículo endoplásmico liso, prominencia del aparato de Golgi y modificaciones focales de la superficie de la membrana celular.⁹

En este caso en particular, la hiperbilirrubinemia indirecta provocó encefalopatía bilirrubínica como complicación, por lo que la paciente presentó convulsiones frecuentes y secuelas por la toxicidad neuronal de la bilirrubina. No está claro por encima de qué concentración de bilirrubina indirecta se produce el daño neurológico responsable del quernícterus, aunque parece que el riesgo se incrementa con cifras superiores a 20-25 mg/dl.^{10,11} En concordancia con lo señalado por Ip y cols.,¹¹ la hiperbilirrubinemia es necesaria, pero no suficiente para provocar encefalopatía; se necesitan otros factores de comorbilidad, como hemólisis, sepsis u otras complicaciones. Además, el daño neurológico secundario a hiperbilirrubinemia es debido a la toxicidad neuronal de una fracción libre de la bilirrubina indirecta,¹¹ que no cuantificamos a nivel asistencial y cuyo incremento es el responsable de la encefalopatía, aun con niveles de bilirrubina indirecta considerados como no peligrosos.

Los informes indican que la resonancia magnética es un método muy poco sensible para valorar y peor aun, para diagnosticar quernícterus; el hallazgo más común es la hiperintensidad del globo pálido y los ganglios basales.¹² En este caso, sólo se observó un leve agrandamiento de los ventrículos laterales.

Los tratamientos para el CN II incluyen fototerapia intensiva diaria, uso de fenobarbital, plasmaféresis (en casos de elevación abrupta de bilirrubina indirecta), uso de Sn-mesoporfirina, empleo de fibratos, trasplante hepático y terapia génica.

Es fundamental controlar las situaciones que condicionen un aumento de la bilirrubina libre (y por lo tanto predispongan a precipitar lesiones neurológicas) en este tipo de pacientes, como modificaciones del medio interno (acidosis, hiperosmolaridad, hipercapnia), desplazamiento farmacológico (salicilatos), disminución del transportador (hipoalbuminemia), entre otros.^{6,10}

El tratamiento inicial continúa siendo la fototerapia, que se aplica durante un número de horas variable y que se vuelve menos eficaz a partir de la pubertad debido al aumento de grosor y de pigmentación de la piel, a la disminución de la superficie en relación con la masa corporal total y al rechazo de las órdenes médicas por parte de los

púberes y adolescentes.¹ La suplementación con calcio oral acrecienta la eficacia de la fototerapia.¹³

El tratamiento con Sn-mesoporfirina ha tenido eficacia relativa en pacientes con CN I.¹⁴ Por otro lado, el clofibrato demostró disminución de la bilirrubina total, mientras que el fenofibrato ha sido ineficaz en pacientes con CN II.¹⁵

El trasplante de hepatocitos y el trasplante hepático son exclusivamente utilizados en casos de CN I o de CN II refractarios al tratamiento.¹⁷ El trasplante de hepatocitos fue propuesto en 1998 por Fox y cols., como una alternativa con menores riesgos al trasplante hepático y, además, evita la falta de donantes; pero, por otro lado no elimina la necesidad de inmunosupresión y sólo supone una mejoría parcial de la enfermedad (refiriéndonos al CN I, que es donde se requiere inminentemente el trasplante).¹

Respecto a la terapia génica, se han desarrollado dos grupos: basada en el trasplante de hepatocitos genéticamente modificados (ex vivo) y basada en la transferencia de genes in vivo mediante vectores de adenovirus recombinante y virus de simio 40 (SV40), lo cual ha dado resultados significativos.¹⁶ Estos y otros métodos eficaces de terapia génica han sido validados en el modelo experimental de Gunn.^{13,16} A pesar de considerables obstáculos restantes, la terapia con genes para el CN I y CN II podría llegar a ser una realidad clínica a muy corto plazo, altamente atractiva debido a los problemas comunes de rechazo inmunológico durante el trasplante hepatocelular.¹³

En conclusión, el CN II es una patología manejable mediante tratamiento médico, en la cual se pueden evitar las complicaciones a tiempo, si se llega a un diagnóstico temprano, evitando la encefalopatía bilirrubínica y las secuelas neurológicas. Si éstas ya se han presentado, actualmente la única medida que favorece el pronóstico, la supervivencia y la calidad de vida es el trasplante.

Agradecimientos

Al Instituto de Biomedicina de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, en especial al Dr. Xavier Landívar Varas. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Torrecilla B, Atance E, Grande C, Fernández M, et al. Síndrome de Crigler-Najjar: diagnóstico y tratamiento. *An Pediatr (Barc)* 2006;65(1):73-8.
2. Iolascon A, Meloni A, Coppola B, Rosatelli M. Crigler-Najjar syndrome type II resulting from three different mutations in the bilirubin uridine 5'-diphosphate-glucuronosyl transferase (UGT1A1) gene. *J Med Genet* 2000;37:712-713.
3. Bosma P, Roy Chowdhury J, Huang TJ, Lahiri P, et al.

- Mechanisms of inherited deficiencies of multiple UDP-glucuronosyl transferase isoforms on two patients with Crigler-Najjar syndrome, type I. *Faseb Journal* 1992;6:2859-2863.
4. Kakadol A, Gosh S. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyl transferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype. *Hum Mutat* 2000;16(4):297-306.
 5. Petit F, Gajdos V, Parisot F, Capel L, et al. Paternal isodisomy for chromosome 2 as the cause of Crigler-Najjar type I syndrome. *Eur J of Hum Genet* 2005;13:278-282.
 6. Wolkoff A. The Hyperbilirubinemias. En: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2004. Págs. 1817-1820.
 7. Gupta R, Parashar Y. Crigler-Najjar Syndrome Type II. *Indian J Pediatr* 2004;71(11):e54-e55.
 8. Lee W, McKiernan P, Beath S, Preece M, et al. Bile bilirubin pigment analysis in disorders of bilirubin metabolism in early infancy. *Arch Dis Child* 2001;85:38-42.
 9. Gollan J, Huang SN, Billing B, Sherlock S. Prolonged survival in three brothers with severe type 2 Crigler Najjar syndrome. Ultrastructural and metabolic studies. *Gastroenterology* 1975;68(6):1543-55.
 10. Ruud T. Bilirubin brain toxicity. *J Perinatology* 2001;21:S48-S51.
 11. Ip S, Lau J, Chung M, Kuling J, et al. Hyperbilirubinemia and kernicterus: 50 years later. *Pediatrics* 2004;114:263-264.
 12. Newman T, Masels M. Magnetic resonance image and kernicterus. *Pediatrics* 2002;109:555.
 13. Jansen PI. Diagnosis and management of Crigler-Najjar Syndrome. *Eur J Pediatr* 1999;150(2):S89-94.
 14. Kappas A. A method for interdicting the development of severe jaundice in newborns by inhibiting the production of bilirubin. *Pediatrics* 2004;113:119-123.
 15. Yilmaz S, Dursun M, Canoruc F, Kidir V, et al. Fenofibrate treatment in two adults with Crigler-Najjar syndrome type II. *Turk J Gastroenterol* 2006;17(1):62-65.
 16. Chowdhury N, Kadakol A, Sappal B, Thummala N, et al. Gene therapy for inherited hyperbilirubinemias. *J Perinatology* 2001; 21:S114-S118.