



Caso Clínico

Recién nacido con debut de ictericia neonatal no isoimmune. Síndrome de Crigler-Najjar

Newborn with debut of non-isoimmune neonatal ictericia. Crigler-Najjar syndrome

María José Ruiz Márquez¹, Rocío Cabra Rodríguez² y Gema María Varo Sánchez³

^{1,3}Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Comarcal de Riotinto. Minas de Riotinto, Huelva. ²Análisis Clínicos. Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de Salud El Cachorro. Distrito Sanitario de Sevilla. Sevilla

Recibido: 12/03/2020
Aceptado: 23/03/2020

Correspondencia: María José Ruiz Márquez. Análisis Clínicos. Hospital Comarcal de Riotinto. Avda. de la Esquila, 5. 21660 Minas de Riotinto, Huelva
e-mail: ruizmarquezmj@gmail.com

CASO CLÍNICO

Varón recién nacido a término que presenta a los 10 días de vida estreñimiento, irritabilidad e ictericia intensa, con cifras de bilirrubina en rango de exanguinotransfusión y sin datos de hemólisis (bilirrubina total: 26 mg/dl, bilirrubina indirecta: 24,2 mg/dl).

Es el primer hijo de padres sanos no consanguíneos. Nacido tras embarazo controlado y parto eutócico, recibe lactancia materna exclusiva con buena tolerancia. A las 48 horas de vida había presentado ictericia, con cifras de bilirrubina total de 18,5 mg/dl, que respondió adecuadamente al tratamiento con fototerapia. Como antecedentes familiares, su padre y dos tíos maternos presentaron ictericia leve en el periodo neonatal.

En la exploración física no se evidencia hepatomegalia ni signos de afectación neurológica, y la ecografía abdominal y cerebral transfonetera no muestran alteraciones significativas.

El estudio inmunohematológico descartó el origen isoimmune de la ictericia. La determinación de ácido láctico, amonio, ionograma y parámetros de función hepá-

tica resultaron dentro del intervalo de referencia, y no se detectaron sustancias reductoras en orina. El cribado inicial de metabolopatías en sangre de talón fue negativo.

Se realizó exanguinotransfusión y tratamiento con fototerapia continua y fenobarbital oral, con descenso de las cifras de bilirrubina total hasta valores cercanos a 11 mg/dl.

Ante la sospecha clínica de síndrome de Crigler-Najjar se solicitó al laboratorio de referencia el estudio del gen UGT1A1 (bilirrubina uridina glucuronosiltransferasa), previo consentimiento informado de los padres.

El estudio genético se realizó mediante secuenciación Sanger, con amplificación de la región de interés incluyendo las zonas flanqueantes intrónicas. Posteriormente se procesó la muestra en el secuenciador automático ABI3130 (Applied Biosystems). El análisis de la secuencia obtenido con el programa informático software GeneMapper 4.0 detectó dos variantes en heterocigosis compuesta respecto al genoma de referencia (GRCh37/hg19): Nm_000463.2: c.1006 C > T. NP_000454.1: p.Arg336Trp y NM_000463.2: c.161 G > T. NP_000454.1: p.Gly54Val (Figs. 1 y 2).

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

DOI: 10.20960/revmedlab.0009

Ruiz Márquez MJ, Cabra Rodríguez R, Varo Sánchez GM. Recién nacido con debut de ictericia neonatal no isoimmune. Síndrome de Crigler-Najjar. Rev Med Lab 2020;1(1):25-28

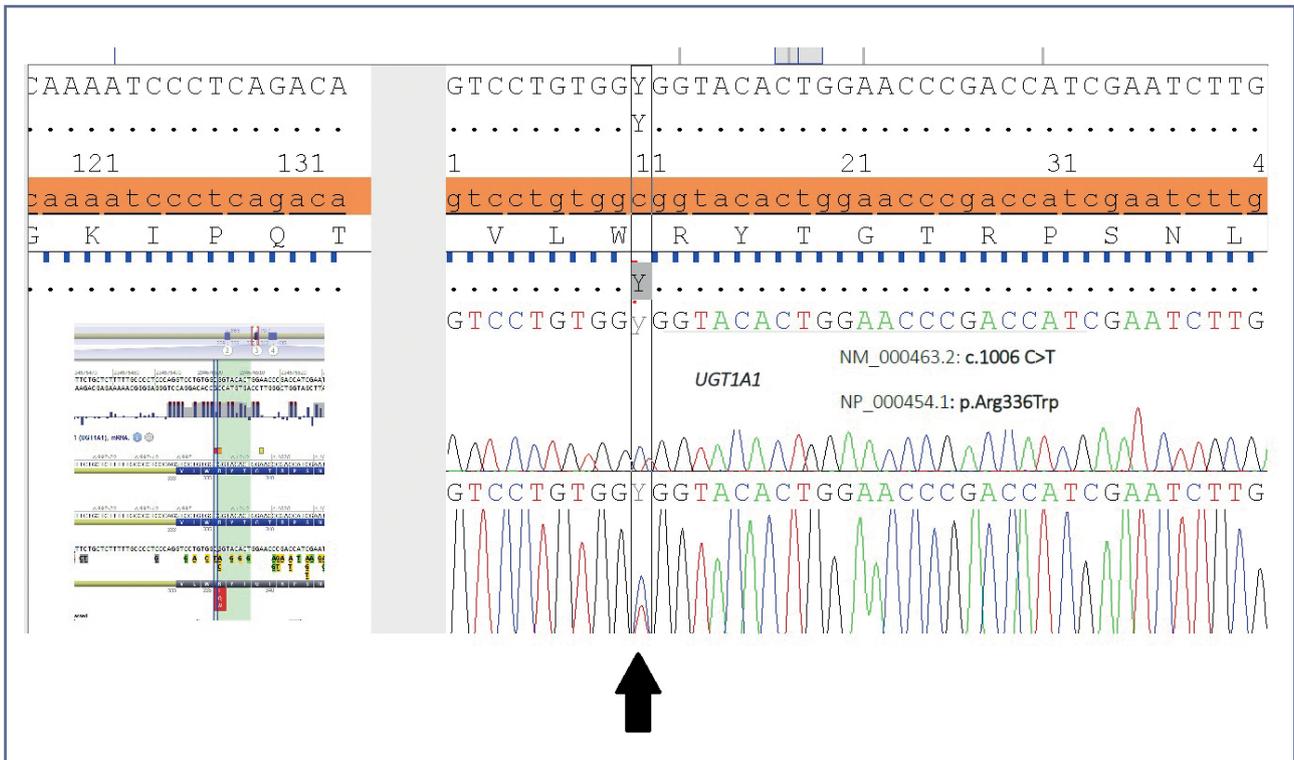


Figura 1 – Electroferograma de la variante identificada y descrita como patológica en el gen bilirubina uridina glucuronosil transferasa (UGT1A1) en el paciente Nm_000463.2: c.1006 C>T. NP_000454.1: p.Arg336Trp (flecha negra). En color naranja se muestra la secuencia de referencia.

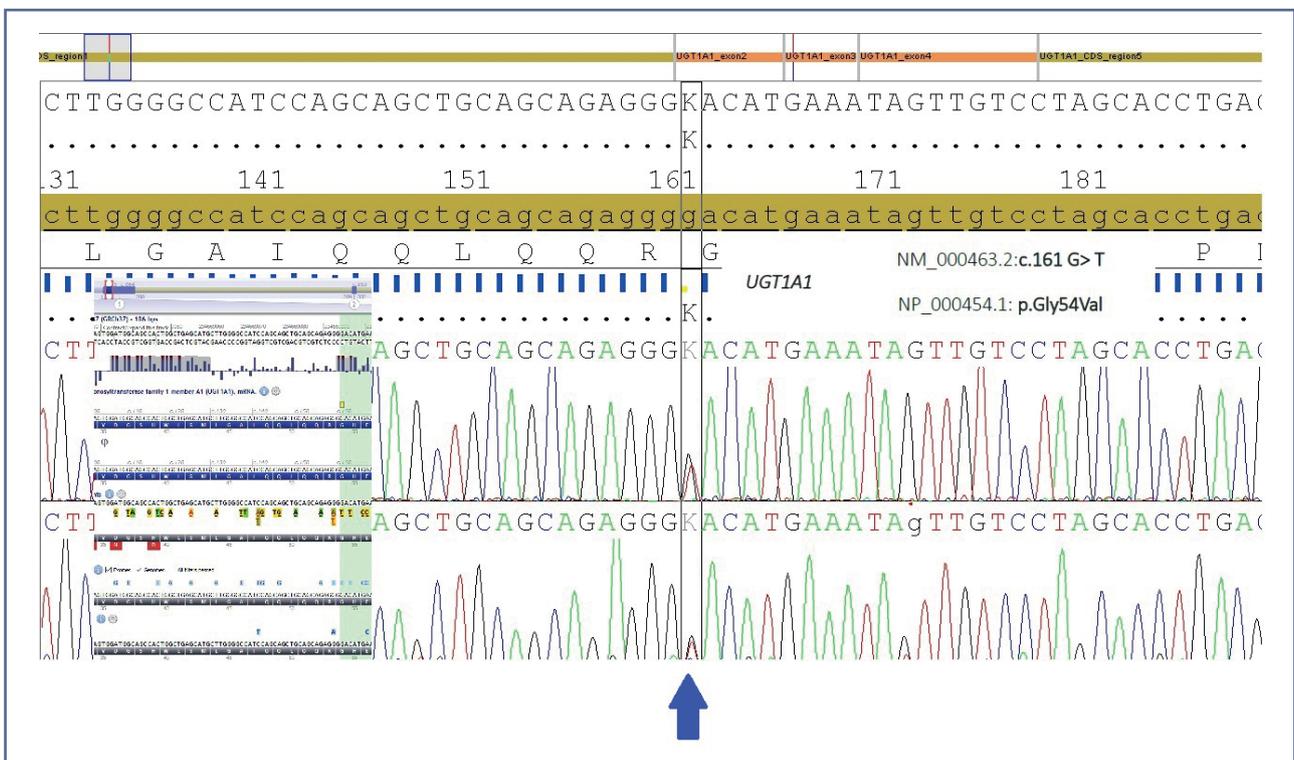


Figura 2 – Electroferograma de la nueva variante identificada, clasificada como probablemente patológica NM_000463.2: c.161 G>T. NP_000454.1: p.Gly54Val (flecha azul) en heterocigosis compuesta con p.Arg336Trp. No descrita en paciente con Síndrome de Crigler-Najjar tipo 2. En color amarillo se muestra la secuencia de referencia.

La variante c.1006 C > T (p.Arg336Trp) provoca un cambio de tipo missense que altera la pauta de lectura, y ha sido descrita y clasificada como patogénica en pacientes afectos de síndrome de Crigler-Najjar (SCN). La variante c.161 G>T (p.Gly54Val), tras consultar las bases de datos (The Human Gene Mutation Database (HGMD) Public, ClinVar, Database of Single Nucleotide Polymorphisms), no ha sido descrita hasta el momento en esta enfermedad.

En el estudio de segregación de ambas variantes se ha encontrado que la variante p.Arg336Trp ha sido heredada por vía paterna y la variante p.Gly54Val por vía materna.

DISCUSIÓN

El síndrome de Crigler-Najjar (SCN) es un trastorno hereditario autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen UGT1A1, cuya consecuencia es una conjugación defectuosa de la bilirrubina. Son trastornos muy poco frecuentes con una incidencia estimada de menos de 1 por cada 1.000.000 nacimientos (1). La prevalencia es desconocida y solo se han descrito un centenar de casos. Se trata de una afección grave caracterizada por niveles elevados de bilirrubina sérica (2).

La bilirrubina es producto del catabolismo del grupo hemo de la hemoglobina. La bilirrubina indirecta mediante glucuronidación hepática se transforma en bilirrubina directa o conjugada. Este proceso evita la toxicidad de la bilirrubina y favorece su eliminación biliar. Una hiperbilirrubinemia no conjugada severa puede provocar kernícterus, una forma de daño cerebral causado por acumulación tóxica de bilirrubina (3).

La enzima uridina glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) es la única implicada en la producción de glucuronidos de bilirrubina soluble. Está codificada por el gen *UGT1A1*, localizado en el brazo largo del cromosoma 2 (2q37.1). Las mutaciones del este gen producen, por tanto, deficiencias en la conjugación y excreción biliar de bilirrubina (2).

Dentro de las hiperbilirrubinemias no conjugadas de origen genético se distinguen distintas entidades clínicas, entre ellas el síndrome de Gilbert (OMIM: 143500), el síndrome de Lucey-Driscoll o hiperbilirrubinemia neonatal transitoria (OMIM: 237900), el síndrome de Crigler-Najjar tipo 1 (OMIM: 218800) y el síndrome de Crigler-Najjar tipo 2 (OMIM: 606785), todas ellas de herencia autosómica recesiva (2,4).

El síndrome de Gilbert es la forma más frecuente y benigna de ictericia hereditaria. Generalmente se manifiesta con una hiperbilirrubinemia no conjugada leve e intermitente (inferior a 7 mg/dl) en adultos jóvenes asintomáticos.

El síndrome de Lucey-Driscoll es un raro trastorno caracterizado por una hiperbilirrubinemia neonatal

transitoria severa asociada a kernícterus y parálisis cerebral, con posterior evolución hacia la resolución espontánea (2).

El SCN es una enfermedad genética rara, de la que han sido descritas dos tipos: el SCN tipo 1 (SCN1), que es la forma más grave, y el SCN tipo 2 (SCN2) o síndrome de Arias (4). El SCN1 se caracteriza por un déficit total de la enzima UGT1A1, una alta tasa de mortalidad asociada a Kernícterus y ausencia de respuesta a la terapia de inducción con fenobarbital. El SCN2 es un trastorno benigno similar al síndrome de Gilbert que cursa con déficit enzimático parcial, menor riesgo de kernícterus y respuesta al tratamiento con fenobarbital (5,6).

Desde un punto de vista clínico, una diferencia importante entre estas entidades es el grado de hiperbilirrubinemia no conjugada y la respuesta a la inducción con fenobarbital, aunque a veces la diferenciación basada en la concentración de bilirrubina sérica es difícil al tratarse de un parámetro fluctuante bajo ciertas condiciones (6-8).

En el SCN1 los niveles de bilirrubina total generalmente oscilan entre 20 y 50 mg/dl y no hay respuesta al tratamiento con fenobarbital, ya que la enzima UGT1A1 está ausente. En el SCN2 los niveles de bilirrubina habitualmente no superan los 20 mg/dl y, debido a que se conserva cierta actividad enzimática, existe una respuesta de disminución de los niveles séricos de bilirrubina superior al 30 % tras la inducción con fenobarbital (3).

No obstante, el diagnóstico definitivo del SCN es el diagnóstico genético (4). Desde un punto de vista molecular, el SCN2 suele estar causado por variantes genéticas patogénicas de tipo *missense* que provocan la sustitución de un solo aminoácido y cambio en la pauta de lectura, cuya consecuencia es una reducción de la actividad enzimática UGT1A1, mientras que el SCN1 generalmente se asocia a varias mutaciones deletéreas (2).

Debido a que las opciones terapéuticas y el pronóstico del SCN varía en función de la entidad clínica de que se trate, es importante realizar un correcto diagnóstico. Al tratarse de un trastorno autosómico recesivo, los pacientes que sufren la enfermedad son homocigotos o heterocigotos compuestos (9,10).

En el caso que presentamos, el recién nacido había presentado una ictericia severa con cifras de bilirrubina en rango exanguinotransfusión, sin clínica neurológica asociada, y con una adecuada respuesta a fenobarbital que se ha mantenido durante el seguimiento.

El estudio genético ha detectado dos variantes en heterocigosis compuesta respecto al genoma de referencia: la variante c.1006C > T (p.Arg336Trp), heredada por vía paterna, que ha sido descrita y clasificada como patogénica en pacientes con SCN, y la variante c.161G>T (p.Gly54Val), heredada vía materna, que no ha sido descrita hasta el momento como patogénica en esta enfermedad. No obstante, al tener muy baja frecuencia en la población control y detectarse en

heterocigosis compuesta con otra variante patogénica, se puede considerar como probablemente patogénica. Por tanto, el diagnóstico de SCN2 es muy probable.

En cuanto al asesoramiento genético, una vez identificadas las variantes genéticas de interés, el riesgo para esta pareja de tener otro hijo con síndrome de Crigler-Najjar es del 25 %. El diagnóstico prenatal o preimplantacional del SCN2 no está indicado, ya que se trata de una entidad con buen pronóstico, que no causa deterioro cognitivo o motor en la infancia, y de evolución favorable con tratamiento adecuado.

La identificación de las variantes patogénicas detectadas en el estudio genético permite realizar la caracterización del síndrome sospechado y la confirmación diagnóstica. Incluso podemos apoyarnos en las novedosas herramientas basadas en algoritmos para predecir la patogenicidad de una variante no descrita. En nuestra opinión, todo ello es fundamental para continuar profundizando sobre el SCN y las nuevas terapias génicas que se desarrollarán en el futuro.

PUNTOS A RECORDAR

- El SCN es un trastorno hereditario autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *UGT1A1*.
- Las personas con SCN sufren una acumulación de bilirrubina que provoca ictericia al nacimiento o en la infancia.
- En el SCN2 los niveles de bilirrubina generalmente no superan los 20 mg/dl y presenta un curso benigno con tratamiento adecuado.
- El estudio genético permite la confirmación del diagnóstico de SCN2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fatima B, Ahmad A, Khan T, Ahmand R. Crigler Najjar syndrome [type II] with pregnancy: case report. *Int Huma Health Sci* 2019;4(1):60-2. DOI: 10.31344/ijhhs.v4i1.121
2. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res* 2019;79(3):378-86. DOI: 10.1038/pr.2015.247
3. Gailite L, Rots D, Pukite L, Cerneva G, Kreile M. Case report: multiple UGT1A1 gene variants in a patient with Crigler-Najjar syndrome. *BMC Pediatr* 2018;18(1):317. DOI: 10.1186/s12887-018-1285-6
4. Ebrahimi A, Rahim F. Crigler-Najjar syndrome: current perspectives and the application of clinical genetics. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2018;18(3):201-11. DOI: 10.2174/1871530318666171213153130
5. Sun L, Li M, Zhang L, Teng X, Chen X, Zhou X, et al. Differences in UGT1A1 gene mutations and pathological liver changes between Chinese patients with Gilbert syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II. *Medicine* 2017;96(45). DOI: 10.1097/MD.00000000000008620
6. Raposo F, Reis Morais M, Pinheiro M, Costa M, Martinho I, Mendanha, et al. Síndrome de Crigler-Najjar tipo 2—um caso atípico. *Sci Med* 2014;24(2).
7. Maruo Y, Nakahara S, Yanagi T, Nomura A, Mimura, Y, Matsui, K, et al. Genotype of UGT1A1 and phenotype correlation between Crigler-Najjar syndrome type II and Gilbert syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(2):403-8. DOI: 10.1111/jgh.13071
8. Liaqat A, Shahid A, Attiq H, Ameer A, Imran M. Crigler-Najjar syndrome type II diagnosed in a patient with jaundice since birth. *J Coll Physicians Surg Pak* 2018;28(10):806-8. DOI: 10.29271/jcp-sp.2018.07.578.
9. Li W, Yang L, Zhou W, Zhou Y. A novel deletion with two pathogenic variants of UGT1A1 causing Crigler-Najjar syndrome in two unrelated Chinese. *Clin Biochem* 2019;71:67-8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2019.06.013
10. Dhawan A, Lawlor MW, Mazariegos GV, McKiernan P, Squires JE, Strauss KA, et al. Disease burden of Crigler-Najjar syndrome: Systematic review and future perspectives. *J Gastroenterol Hepatol* 2019. DOI: 10.1111/jgh.14853