

Crigler-Najjarjev sindrom – prikaz primera

Prikaz primera /
Case report

Crigler- Najjar syndrome – case report

Anja Šelih, Manca Velkavrh

Izvleček

Crigler-Najjarjev sindrom je redka genetska bolezen, ki povzroča izrazito nekonjugirano hiperbilirubinemijo. Gre za mutacijo v genu *UGT1A1*, ki povzroča pomanjkanje ali popolno odsotnost encima UGT1A1, ki je odgovoren za konjugacijo bilirubina v telesu. Če bolezen ne prepoznamo, lahko zapusti hude nevrološke posledice. Za ugoden izid je ključna čim prejšnja uvedba fototerapije. S fototerapijo in dodatnimi metodami zdravljenja sta se življenjska doba in kakovost življenja pri bolnikih s Crigler-Najjarjevim sindromom zelo izboljšali. Trenutno je edina dokončna oblika zdravljenja presaditev jeter, medtem ko so novejšje metode zdravljenja še v fazi kliničnih raziskav.

Ključne besede: Crigler-Najjarjev sindrom, bilirubin, hiperbilirubinemija, kernikterus.

Abstract

Crigler-Najjar syndrome is a rare genetic disorder that causes severe unconjugated hyperbilirubinaemia. The syndrome is caused by a mutation in the *UGT1A1* gene, which results in a deficiency or complete lack of the UGT1A1 enzyme, which is responsible for the conjugation of bilirubin. If the disease remains unrecognised or untreated it can cause severe neurological consequences. On a patient and his family. The key to a good prognosis is aggressive treatment of unconjugated hyperbilirubinaemia with phototherapy as soon as possible. The life expectancy and the quality of life of people with Crigler-Najjar syndrome have improved greatly with the use of phototherapy and other therapeutic methods. At the moment, the only cure is liver transplantation with some potential treatments still in the phase of clinical trials.

Key words: Crigler-Najjar Syndrome, bilirubin, hyperbilirubinaemia, kernicterus.

Uvod

Crigler-Najjarjev sindrom (CNS) je redka genetska motnja z motnjo v presnovi bilirubina. Leta 1952 sta dr. Crigler in dr. Najjar prvič opisala pojav dedne nehemolitične zlatenice s smrtnim izidom pri šestih dojenčkih iz treh različnih družin, katerih starši so si bili v sorodu. Dr. Arias je leta 1962 opisal blažjo obliko tega sindroma, ki so ga kasneje poimenovali CNS tipa 2. Razširjenost (prevalenco) bolezni v literaturi ocenjujejo na 0,6–1 primer na milijon živorojenih otrok (1).

Glede na stopnjo pomanjkanja encima uridindifosfat glukoronoziltransferaza-1A1 (UGT1A1) in klinično sliko sindrom delimo na CNS tipa 1 (CNS 1) in CNS tipa 2 (CNS 2). Vzrok obeh oblik bolezni je mutacija v genu *UGT1A1* na drugem kromosomu, ki se pri obeh tipih deduje avtosomno recesivno. Zaradi omejenjene mutacije pride do pomanjkanja (CNS 2) ali popolne odsotnosti (CNS 1) encima UGT1A1 (2), ki v človeškem telesu edini omogoča konjugacijo bilirubina, zato motnja v njegovem delovanju vodi v visoke vrednosti nekonjugiranega bilirubina (3,4,5).

Nekonjugiran bilirubin je končni produkt razgradnje hema. Hem se z encimom hem-oksigenazo 1 pretvori v biliverdin, ki ga encim biliverdin reduktaza pretvori v nekonjugirano obliko bilirubina. Nekonjugiran bilirubin se po krvi večinoma prenaša vezan na albumin. Manj kot 0,01 % bilirubina, ki kroži po krvi, je v nevezani obliki (t. i. prosti bilirubin). Prosti bilirubin je odgovoren za toksične učinke bilirubina na celice in je povezan z akutno bilirubinsko encefalopatijo (5,6). Raziskave *in vitro* kažejo, da je za nevrotoksičnost morda celo bolj odgovorna prosta oblika bilirubina kot celokupna koncentracija bilirubina v krvi (6).

V endoplazemskem retikulumu hepatocitov se nahaja encim UGT1A1, ki omogoča konjugacijo nekonjugiranega bilirubina (5). Novorojenčki so zaradi povečanega nastajanja bilirubina in nezadostnega privzema bili-

rubina v hepatocite bolj izpostavljeni razvoju hiperbilirubinemije. Ob tem imajo slabšo tudi konjugacijo bilirubina zaradi nezrelosti encima UGT1A1 (manj kot 1 % aktivnosti v primerjavi z odraslimi) (5).

Ko vrednosti nekonjugiranega bilirubina presežejo kapaciteto albuminov za vezavo bilirubina nanje, ostane v krvi vse več t. i. prostega bilirubina, ki lahko prehaja krvno-možgansko pregrado in se nalaga v lipofilnih tkivih, npr. možganih, ter povzroča kernikterus (1,2,3,4). Pri kernikterusu so po pravilu prizadeti bolj bazalni deli možganov, toksičnost bilirubina pa lahko vpliva tudi na kortikalne nevrone. Povezave med možgansko skorjo in bazalnimi gangliji so pomembne za kognitivne funkcije. Posledica bilirubinske okvare možganov so lahko tudi hiperaktivnostni sindrom, težave pri učenju in težave s spominom (1,2,3,4,7). V povezavi s hiperbilirubinemijo poznamo tudi cerebelarno toksičnost. Verjetno gre za prekinitev povratnih zank (*angl.* feedback loops) med cerebelumom in korteksom, kar se odraža v razvoju spektroavstične motnje (7).

Prikaz primera

Na Klinični oddelek za neonatologijo Pediatrične klinike Ljubljana je bil sprejet 15 dni star deček zaradi zlatenice, zaspanosti in težav pri hranjenju. Deček je bil plod mamine prve nosečnosti, ki je potekala normalno. Rojen je bil po dopolnjenih 38 tednih nosečnosti po vaginalni poti. Porodne mere so bile primerne. V družinski anamnezi so navedli podatek, da imata oče in babica povišane vrednosti nekonjugiranega bilirubina.

Pri dečku so tretji dan po rojstvu izmerili povišano vrednost celokupnega bilirubina, in sicer 258 $\mu\text{mol/l}$. Trinajst ur so ga obsevali z modro lučjo, po čemer se je vrednost bilirubina znižala na 227 $\mu\text{mol/l}$. Četrty dan po rojstvu so ga iz porodnišnice odpustili domov.

Pri starosti 15 dni so starši doma opazili, da je deček bolj zaspan in manj zainteresiran za hranjenje. Mamica ga je morala za hranjenje zbujati. Manj je jokal, bil je bolj utrujen, zdel se je bolj rumen kot sicer, enkrat so izmerili temperaturo 37,5 °C.

Ob sprejemu sta izstopali izrazita rume-na obarvanost kože in slabša hidracija. Sicer je bil somatski status v mejah normale. Nevrološki pregled je bil izrazito nenormalen. Opazna je bila motnja čuječnosti (bil je zelo zaspan), z glavo je silil v opistotonus, cvileče je jokal. Očesnega stika ni vzpostavil. Mišični tonus v udih je bil zvišan, v trupu pa znižan. Spontana motorika je bila borna. Prisotna je bila tudi motnja hranjenja.

Pregled vzorca krvi je pokazal izrazito visoko vrednost celokupnega bilirubina (720 $\mu\text{mol/l}$). Parametri vnetja so bili negativni. Vrednost hemoglobina je bila primerna. Zaradi visoke vrednosti celokupnega bilirubina so mu nastavili centralni venski pristop in opravili izmenjalno transfuzijo. Pred transfuzijo in po njej je vseskozi prejemal fototerapijo in hkrati tudi parenteralno hidracijo.

Pri starosti 18 dni so se pojavili možganski napadi v obliki apnoičnih atak. elektroencefalografski posnetek je bil izrazito nenormalen z znaki epileptiformne aktivnosti. V zdravljenje smo uvedli fenobarbiton, po katerem ni več doživel možganskih napadov.

Od slikovnega diagnosticiranja smo večkrat opravili ultrazvok glave in magnetnoresonančni posnetek glave. Na UZ glave je bila vidna višja ehogenost v področju bazalnih jeder. Na MRI glave je bil obojestransko prisoten nekoliko višji signal dorzomedialnih globusov pallidusov na T1-poudarjenem slikanju, kar bi lahko govorilo v prid diskretnih znakov bilirubinske encefalopatije.

Zaradi visoke vrednosti bilirubina je opravil preiskavo sluha, ki pa je bila v neonatalnem obdobju še normalna.

Zaradi opredelitve etiologije so opravili razširjene preiskave za izključevanje

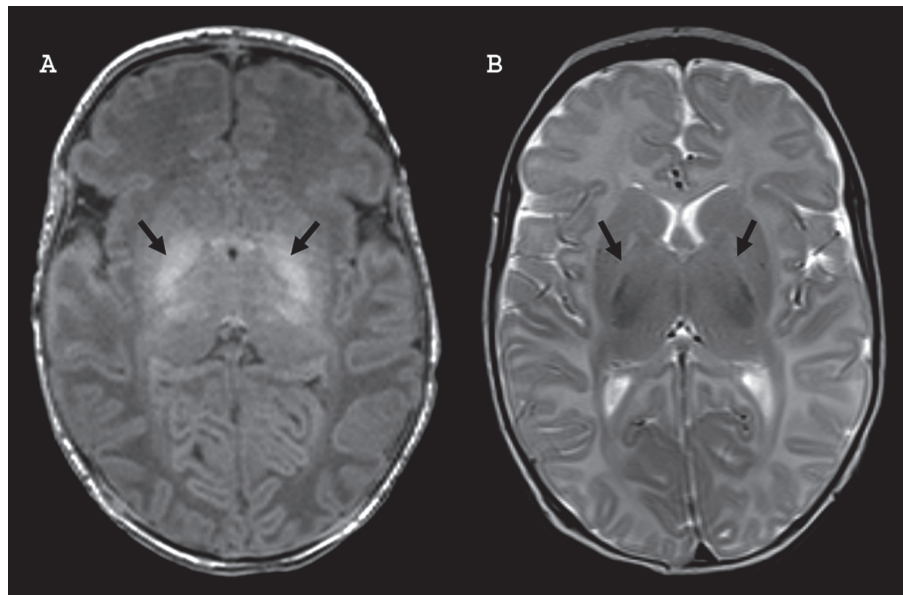
okužbe, hemolitičnih bolezni in presnovnih motenj. Vse preiskave so bile negativne.

Že na dan sprejema so odvzeli tudi kri za genetsko analizo. Preiskava, usmerjena v določitev morebitnega Gilbertovega sindroma, je pokazala, da ima deček v promotorju heterozigotno stanje polimorfizma *UGT1A1*:(TA)_{6/7}, ki navadno ne vpliva na klinično sliko. Nato smo opravili analizo celotnega eksoma in ugotovili, da je deček sestavljen heterozigot za dve različici gena *UGT1A1*, in sicer za različico c.722_723delAG (NM_000463.2) ter različico c.1220delA (NM_000463.2), obe patogeni in vzročni za CNS 1 in CNS 2. Nadaljnja ciljana analiza genetskega zapisa pri starših je pokazala, da je deček podedoval vsako od različic od enega od staršev.

Deček je bil nato v starosti 30 dni odpuščen s hudo stopnjo nevrološke okvare. Zaradi stalne potrebe po fototerapiji smo uvedli vsakodnevno fototerapijo na domu, sprva s fototerapevtsko odejo, nato z večjo fototerapevtsko lučjo, prilagojeno dečkovi velikosti. Pri starosti 1 leto deček preko noči potrebuje 6,5 ure fototerapije, ob tem so vrednosti celokupnega bilirubina stabilne. V nevrološkem statusu izstopata distonija in horeoatetoz, prisoten je dober socialni stik. Kontrolni akutni potenciali možganskega debla (APMD) v starosti štirih mesecev so pokazali upočasnjeno prevajanje po slušnem živcu obojestransko. Kontrolno MRI glave v starosti 2,5 meseca je pokazalo visoko intenzivnost signala v področju *globus pallidus* obojestransko v sklopu bilirubinske encefalopatije (Slika 1).

Razpravljanje

Simptomi CNS 1 se pojavijo že kmalu po rojstvu. Ob praktično popolni odsotnosti encimske aktivnosti *UGT1A1* pride do hude nekonjugirane hiperbilirubinemije (navadno 340–425 µmol/l, lahko vse



SLIKA 1. MAGNETNO REZONANČNA (MR) SLIKOVNA DIAGNOSTIKA OSREDNEGA ŽIVČEVJA DEČKA. A: MR V STAROSTI 22 DNI - T1 KONVENCIONALNA SEKVENCA, AKSIALNI PRIKAZ. PUŠČICE OZNAČUJEJO VISOKO INTENZIVNOST SIGNALA V *GLOBUS PALLIDUSU* OBOJESTRANSKO. B: MR V STAROSTI 2,5 MESECEV - T2 KONVENCIONALNA SEKVENCA, AKSIALNI PRIKAZ. PUŠČICE OZNAČUJEJO VISOKO INTENZIVNOST SIGNALA V *GLOBUS PALLIDUSU* OBOJESTRANSKO.

FIGURE 1. MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MR) IMAGING OF THE BOY'S CENTRAL NERVOUS SYSTEM. A: MR AT 22 DAYS OF AGE - T1 CONVENTIONAL SEQUENCE, AXIAL VIEW. ARROWS INDICATE HIGH SIGNAL INTENSITY IN THE *GLOBUS PALLIDUS* BILATERALLY. B: MR AT 2.5 MONTHS OF AGE - T2 CONVENTIONAL SEQUENCE, AXIAL VIEW. ARROWS INDICATE HIGH SIGNAL INTENSITY IN THE *GLOBUS PALLIDUS* BILATERALLY.

do 850 $\mu\text{mol/l}$) in zlatenice, ki se pojavi v prvih dveh tednih po rojstvu in je nato prisotna vse življenje. Zaradi kopičenja toksičnega bilirubina v možganih pride v sklopu bolezni pogosto tudi do bilirubinske encefalopatije (1,3,4,8). Ob tem so vrednosti konjugiranega bilirubina nizke, laboratorijske vrednosti ostalih jetrnih testov pa so v mejah normale. Barva blata je normalna (8).

Diagnosticiranje

Na bolezen moramo pomisliti že kmalu po rojstvu pri novorojenčku s hudo vztrajajočo nekonjugirano hiperbilirubinemijo po izključitvi drugih pogostejših diferencialnodiagnostičnih možnosti (1,8). Pomembno je, da hiperbilirubinemijo hitro prepoznamo in jo že v prvih dneh življenja zdravimo s fototerapijo, ne glede na njen vzrok. Če z redno fototerapijo že v prvem tednu ali najkasneje v drugem tednu življenja vzdržujemo koncentracijo bilirubina in razmerje med bilirubinom in albumini v varnem območju, s tem dokazano izboljšamo nevrološki izid bolezni (8).

Diferencialna diagnoza nekonjugirane hiperbilirubinemije pri novorojenčku je široka. V osnovi razdelimo vzroke na dve skupini: povečana produkcija bilirubina (npr. zaradi neskladja v krvnih skupinah matere in otroka) ali motnje v izločanju bilirubina iz telesa (5,8). Na CNS 2 moramo (poleg novorojenčkovega obdobja) pomisliti tudi pri starejšem otroku in pri odraslem s kronično zlatenico.

Povišane vrednosti nekonjugiranega bilirubina povzročajo tudi hemolitične bolezni in uporaba nekaterih zdravil, ki vplivajo na privzem bilirubina (rifampicin ali probenecid) ali motijo njegovo konjugacijo (proteazni inhibitorji, ketokonazol ali amitriptilin) (8). Sicer diferencialnodiagnostično v primeru blage hiperbilirubinemije pri starejšem otroku in odraslem pomislimo tudi na Gilbertov sindrom, ki je v Sloveniji pogost (20,5 %) (9).

CNS se navadno razlikuje od zgoraj naštetih kliničnih stanj po vztrajanju visokih vrednosti bilirubina, ki se

kljub fototerapiji stalno povečujejo in so navadno (vsaj pri CNS tipa 1) precej višje kot pri ostalih bolezenskih stanjih, ki jih diferencialnodiagnostično izključujemo (8).

Genetika

Ob kliničnem sumu diagnozo potrdimo z molekularno-genetskimi preiskavami (1,8). Vzrok sindroma je homozigotna ali sestavljena heterozigotna mutacija v genu *UGT1A1*, ki kodira encim UGT1A1. CNS 1 povzroča ena ali več mutacij v kodirajoči regiji gena *UGT1A1* (8).

CNS tipa 2 povzroča točkasta mutacija v kodirajoči regiji gena *UGT1A1*, ki zmanjša encimsko aktivnost UGT1A1. Enako kot pri CNS tipa 1 gre tudi pri CNS tipa 2 lahko za mutacijo v kateremkoli izmed petih eksonov v *UGT1A1* kodirajoči regiji (8).

Zdravljenje

Cilj zdravljenja CNS 1 in CNS 2 je preprečiti nevrološke posledice ali okvare zaradi visoke nekonjugirane hiperbilirubinemije. To dosežemo z vzdrževanjem vrednosti celokupnega bilirubina pod 340 $\mu\text{mol/l}$ ter z vzdrževanjem razmerja med serumskim bilirubinom in albuminom pod 0,7. Razmerje med vrednostjo serumskega bilirubina in albumina je pomemben kazalnik morebitne nevrološke okvare, ker odraža vrednost prostega bilirubina, ki prehaja krvno-možgansko pregrado in lahko poškoduje živčevje (8).

V grobem lahko zdravljenje CNS razdelimo v dve kategoriji. V prvi so tehnike zdravljenja, s katerimi poskušamo nadzorovati vrednost bilirubina in preprečiti njegove nevrotoksične učinke (zdravljenje z zdravili, fototerapija). V drugi kategoriji pa so zdravila, s katerimi bi lahko povrnili encimsko aktivnost UGT1A1 v hepatocitih (encimsko zdravljenje in gensko zdravljenje) (3).

Glavni pristop k zdravljenju CNS 1 je vsakodnevna fototerapija. Fototerapiji mora biti izpostavljen čim večji delež kože, pri novorojenčkih vsaj 60–70 %

kože za 15–20 ur na dan, pri starejših otrocih in odraslih pa vsaj 35–50 % kože 7–13 ur na dan. Ker z rastjo koža postaja debelejša in bolj pigmentirana, razmerje med telesno površino in maso pa se zmanjšuje, je fototerapija z leti vse manj učinkovita (1–4,6,8).

Pri izbiri zdravil je na voljo več različnih možnosti. Pri CNS 2 je učinkovit fenobarbiton. Za povečanje izločanja nekonjugiranega bilirubina preko črevesa dodajo tudi ursodiol (3,8). Kot nevroprotektivno zdravljenje dodatno uporabljamo še vitamin E, vitamin C, koencim Q, L-karnitin in kreatin (3). V literaturi kot dodatno možnost farmakološkega zdravljenja ob fototerapiji navajajo uporabo kalcijevega fosfata, ki zmanjša enterohepatično cirkulacijo bilirubina (8).

Edina trenutno dostopna dokončna oblika zdravljenja pri posameznikih s CNS 1 je presaditev jeter. Glede optimalnega časa za presaditev jeter si strokovnjaki niso enotni, saj opisujejo tudi primere zgodnje presaditve jeter pri malčkih, pri katerih vrednosti nekonjugiranega bilirubina niso bile obvladljive s fototerapijo (10). Večina v literaturi priporoča presaditev jeter v zgodnjem najstniškem obdobju, če lahko s kombinacijo različnih oblik zdravljenja zagotovimo stabilne vrednosti bilirubina pod mejo 340 $\mu\text{mol/l}$.

Vedeti moramo, da pri akutnem poslabšanju splošnega stanja (npr. ob okužbah, dehidraciji, stresu) zaradi zmanjšane presnove pride do dodatnega porasta vrednosti bilirubina. Če moramo raven bilirubina hitro znižati, lahko izvedemo plazmaferezo in damo infuzijo albuminov ali izmenjalno transfuzijo (1–4, 8).

Pri CNS 2 je verjetnost, da bo prišlo do nevroloških okvar, zelo majhna, zato pristop k zdravljenju ni tako agresiven. Otroci s CNS 2 navadno ne potrebujejo kontinuirane fototerapije. Kot induktor encima UGT1A1 pri CNS 2 uporabljamo fenobarbiton, saj uspešno zniža raven nekonjugiranega bilirubina v krvi (8).

Potencialne možnosti zdravljenja, ki so še v razvoju

Raziskovalna skupina razvija metodo encimskega nadomestnega zdravljenja, pri katerem manjkajoči encim vnesejo v telo. Obetavno je tudi gensko zdravljenje, s katerim prizadeti gen pri posamezniku s CNS 1 nadomestijo z normalnim genom, ki omogoča normalno proizvodnjo encima UGT1A1 (1). V fazi preizkušanja je še gensko zdravljenje *ex vivo*, s katerim bolnikove hepatocite z genskim zdravljenjem modificirajo zunaj telesa in jih nato presadijo nazaj v bolnika. Prav tako je možna tudi presaditev hepatocitov (3, 8).

Zaključek

CNS je zelo redka in huda bolezen, ki doživljenjsko vpliva na življenje ter socialne interakcije posameznika in njegove družine. Ker lahko posamezniki s CNS 1 zaradi visokih vrednosti nekonjugiranega bilirubina kadarkoli v življenju razvijejo nevrološke okvare, potrebujejo stalno spremljanje njegovih vrednosti. Dodaten problem je izbor zdravil za zdravljenje ostalih bolezni, saj smo zelo omejeni. Razvijajo nove metode zdravljenja, s katerimi bomo morda v bližnji prihodnosti uspeli povsem ozdraviti to bolezen in ljudem s CNS tipa 1 omogočili karseda normalno življenje.

Zahvala

Za pomoč pri razlagi in tolmačenju MRI slik se najlepše zahvaljujemo dr. Vipotnik-Vesnaver.

Literatura

1. Dosegljivo na: <https://rarediseases.org/rare-diseases/crigler-najjar-syndrome/>.
2. Strauss KA, Robinson DL, Vreman HJ, Puffenberger EG, Hart G, Morton HD. Management of hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus in 20 patients with Crigler-Najjar disease. *Eur J Pediatr* 2006; 165 (5): 306–19.

3. Bortolussi G, Muro AF. Advances in understanding disease mechanisms and potential treatments for Crigler-Najjar syndrome. *Expert opinion on orphan drugs* 2018.
4. Dhawan A, Lawlor MW, Mazariiegos GV. Disease burden of Crigler-Najjar syndrome: Systematic review and future perspectives. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35 (4): 530–43.
5. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited Disorders of Bilirubin Clearance. *Pediatr Res* 2016; 79(3): 378–386.
6. Vitek L, Ostrow JD. Bilirubin Chemistry and Metabolism; Harmful and Protective Aspects. *Current Pharmaceutical Design* 2009; 15: 2869–83.
7. Hansen TWR, Wong RJ, Stevenson DK. Molecular Physiology and pathophysiology of bilirubin handling by the blood, liver, intestine, and brain in the newborn. *Physiol Rev* 2020; 100: 1291–346.
8. Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J. Crigler-Najjar syndrome. Uptodate. Oct, 2020. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/crigler-najjar-syndrome?search=crigler%20najjar%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~13&usage_type=default&display_rank=1#references.
9. Furlan D, Iljaš-Trofenik A, Ostanek B, Felc Z, Bratanič B, Lukač Bajalo J. Patološka zlatenica dojenčkov in Gilbertov sindrom. *Zdrav Vestn* 2011; 80: 188–93.
10. Tu Z-H, Shang D-S, Jiang J-C, Zhang W, Zhang M, Wang W-L, Lou H-Y, Zheng S-S. Liver transplantation in Crigler-Najjar syndrome type I disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11(5): 545–8.

Anja Šelih, dr. med.

Zdravstveni dom Celje, Celje, Slovenija

Manca Velkavrh, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)

Klinični oddelek za neonatologijo,

Pediatrična klinika,

Univerzitetni klinični center Ljubljana,

Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana,

Slovenija

e-naslov: manca.velkavrh@kclj.si

prislo / received: 25. 10. 2021

sprejeto / accepted: 9. 4. 2022

Šelih A, Velkavrh M. Crigler-Najjarjev sindrom – prikaz primera. *Slov Pediatr* 2022; 29(2): 22–26. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2022-2-04>.