

Síndrome de Crigler-Najjar

M. Torres^a y M. Bruguera^b

^aServicio de Medicina Interna. Hospital de l'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramenet. Barcelona. España.

^bServicio d'Hepatologia. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Departament de Medicina. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Crigler-Najjar es una forma de ictericia familiar, de transmisión autosómica recesiva, producida por un déficit congénito de la bilirrubina-uridinadifosfato glucuronosiltransferasa (B-UGT). Esta rara enfermedad, descrita por Crigler y Najjar¹ en 1952, se produce por un trastorno de la conjugación de la bilirrubina debido a mutaciones en el gen *UGT1A1*, situado en el cromosoma 2 y que codifica la B-UGT. Afecta a uno de cada millón de recién nacidos. Existen 2 tipos con diferente pronóstico: el síndrome de Crigler-Najjar tipo I, debido a una mutación homocigota del gen *UGT1A1*, en el que se produce una ausencia total de B-UGT y que tiene muy mal pronóstico, y el tipo II, debido a una mutación distinta de ambos alelos del gen *UGT1A1* (heterocigotos compuestos), en el que existe un déficit casi absoluto de B-UGT y que goza de mejor pronóstico.

El síndrome de Gilbert, descrito en 1901², es la más común de las hiperbilirrubinemias no conjugadas familiares no hemolíticas y se debe a una mutación del promotor del gen *UGT1A1*. Tiene una escasa repercusión clínica, un buen pronóstico y comparte con el síndrome de Crigler-Najjar un déficit del sistema glucuroniltransferasa, responsable de la conjugación de la bilirrubina.

HISTORIA NATURAL Y FISIOPATOLOGÍA

Crigler y Najjar describieron los 7 primeros pacientes con formas graves de ictericia congénita no hemolítica, con concentraciones de bilirrubina de 25-35 mg/dl. Seis de ellos fallecieron en la infancia por encefalopatía bilirrubínica o querníctero¹. En 1962, Arias³ descubre la existen-

cia de 2 formas de síndrome de Crigler-Najjar, pero no es hasta 1969 cuando el equipo de este mismo autor⁴ estudia la excreción de bilirrubina conjugada en la bilis y la respuesta al fenobarbital en 16 pacientes con síndrome de Crigler-Najjar y observan 2 tipos de comportamientos. El denominado tipo I, en pacientes que no responden al fenobarbital y que carecen de evidencia de trazas de bilirrubina conjugada en la bilis, es una forma habitualmente letal en la infancia, y el tipo II, o síndrome de Arias, se da en los pacientes con respuesta al fenobarbital y en los que sí se observan trazas de glucuronato en la bilis aunque, contrariamente a lo que sucede en los individuos normales, con predominio de monoglucuronato en lugar de diglucuronato. Estos autores constatan que, si bien la mayoría de los pacientes con síndrome de Crigler-Najjar tipo II llegan a la edad adulta, algunos también fallecen por querníctero. En el tipo II la hiperbilirrubinemia es menos grave, oscilando entre 10 y 25 mg/dl, y la presencia de glucuronatos en la bilis indica que estos pacientes tienen una cierta actividad de glucuronoconjugación de la bilirrubina que puede incrementarse con el uso de algunos inductores enzimáticos (tabla I).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS

Síndrome de Crigler-Najjar tipo I

Se caracteriza por una gran elevación de la bilirrubina no conjugada del suero, hasta concentraciones superiores a 20 mg/dl, que aparece en el período neonatal y que persiste de por vida. Otras pruebas bioquímicas hepáticas como las transaminasas y las fosfatasa alcalinas son normales y no existe evidencia de hemólisis. No se acompaña de coluria. La biopsia hepática muestra una histología esencialmente normal. No se detecta actividad enzimática B-UGT en el tejido hepático. La falta de respuesta a inductores enzimáticos como el fenobarbital o la difenilhidantoína hace que la bilirrubina se acumule en el plasma. Sin tratamiento se origina querníctero y el fallecimiento en el primer año de vida.

Correspondencia: Dr. M. Bruguera.
Servicio de Hepatología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: bruguera@clinic.ub.es

Recibido el 25-1-2005; aceptado para su publicación el 26-1-2005.

TABLA 1. Principales características de las ictericias metabólicas hereditarias con hiperbilirrubinemia no conjugada

	Síndrome de Crigler-Najjar		Síndrome de Gilbert
	Tipo I	Tipo II	
Bilirrubinemia	> 20 mg/dl	10-25 mg/dl	< 4 mg/dl
Respuesta al fenobarbital	Ninguna	Reducción > 25%	Normaliza la bilirrubina
Otras pruebas de la función hepática	Normales	Normales	Normales
Bilis			
Aspecto	Incolora	Pigmentada	Color normal
Fracciones	> 90% no conjugada	Predominio de monoglucuronato	Predominio de diglucuronato
B-UGT	Ausente	Notablemente reducida (0-10% del valor normal)	Típicamente reducida (10-30% del valor normal)
Incidencia	Muy raro	Raro	Frecuente: 2-7% de la población
Transmisión (autosómica)	Recesiva	Predominantemente recesiva	Recesiva
Biopsia hepática	Normal	Normal	↑ Lipofusina
Pronóstico	Malo (querníctero)	Habitualmente bueno	Bueno
Tratamiento	Fototerapia Plasmaféresis Fosfato/carbonato de calcio Trasplante hepático	Fenobarbital	Innecesario

B-UGT: bilirrubina-uridinadifosfato glucuronosiltransferasa.

Síndrome de Crigler-Najjar tipo II

También se manifiesta por una ictericia secundaria a hiperbilirrubinemia no conjugada, de inicio neonatal, sin otras alteraciones bioquímicas. La ictericia es de menor intensidad que en el tipo I, con cifras de bilirrubina que oscilan entre 10 y 25 mg/dl. Suele ser poco sintomática y la mayoría de pacientes alcanza la edad adulta⁵, pero la ictericia persistente puede ocasionarles problemas en sus relaciones sociales.

Es infrecuente que se produzca querníctero, aunque se han descrito episodios de encefalopatía reversibles o re-agudizaciones hiperbilirrubinémicas coincidiendo con enfermedades intercurrentes. En ocasiones, pacientes con síndrome de Crigler-Najjar tipo II leves son clínicamente difíciles de distinguir de casos de síndrome de Gilbert⁶.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de síndrome de Crigler-Najjar debe sospecharse en todo paciente que presente cifras elevadas de bilirrubina, superiores a 4 mg/dl, con predominio de la fracción no conjugada, una vez que se haya descartado la existencia de hemólisis mediante la determinación de reticulocitos, lactatodeshidrogenasa y haptoglobina, de una hepatopatía crónica a partir de la exploración clínica y ecográfica, y también cuando el resto de pruebas hepáticas, incluidas transaminasas y enzimas de colestasis, sean normales. Los pacientes con síndrome de Gilbert mantienen cifras de bilirrubina no conjugada que no suelen superar los 4 mg/dl. Cuando un paciente presenta de forma aislada cifras elevadas de bilirrubina no conjugada en la edad adulta, en ausencia de hemólisis, hemos de sospechar que se trata de un síndrome de Crigler-Najjar tipo II, ya que los que presentan el tipo I suelen fallecer en la infancia si no reciben un trasplante.

El diagnóstico de seguridad del síndrome de Crigler-Najjar debería establecerse mediante la detección de las mutaciones del gen *UGT1A1*, que codifica la B-UGT, por aislamiento de ADN⁷⁻⁹ de leucocitos del paciente, pero esta prueba está sólo al alcance de centros especializados. En la práctica se utilizan criterios clínicos.

TRATAMIENTO

Síndrome de Crigler-Najjar tipo I

El tratamiento está orientado a conseguir concentraciones de bilirrubina indirecta o no conjugada por debajo de 20 mg/dl y a evitar la muerte por querníctero o las secuelas permanentes de éste.

La fototerapia, preferentemente con luz azul, que tiene una longitud de onda entre 420 y 460 nm, durante 12 h diarias es efectiva porque rompe los enlaces internos de hidrógeno de la bilirrubina no conjugada convirtiéndola en un fotoisómero hidrosoluble que se excreta en la bilis. No obstante, una vez dentro del intestino se vuelven a recomponer los enlaces y la bilirrubina convertida de nuevo en bilirrubina no conjugada puede ser reabsorbida por el intestino mediante difusión pasiva. Para prevenir esta reabsorción de bilirrubina se ha propuesto la utilización de quelantes que se unen a ella, como el fosfato de calcio, con el objetivo de incrementar la eficacia de la fototerapia. En un estudio controlado, doble ciego y cruzado Van der Veere et al¹⁰ evaluaron la utilidad de la administración oral de fosfato y carbonato cálcicos en 11 pacientes, 5 con síndrome de Crigler-Najjar tipo I, que además recibían fototerapia, y 6 con síndrome tipo II tratados con fenobarbital. El estudio demostró un descenso modesto aunque significativo (del 18%) de las cifras de bilirrubina sérica en los pacientes con síndrome de Crigler-Najjar tipo I, pero no en los del tipo II, y los autores concluyen

que la administración oral de fosfato cálcico puede ser un tratamiento adyuvante a la fototerapia.

Se han utilizado otros quelantes de la bilirrubina como la colestiramina, que también reduce su circulación entero-hepática, pero debido a su mal sabor, junto con problemas de malabsorción, no se ha generalizado su uso. En el período neonatal también se ha combinado la fototerapia y la exanguinotransfusión. Pasado el primer año de vida, y durante los episodios de gran elevación de la bilirrubina, se han utilizado conjuntamente fototerapia y plasmaféresis, o únicamente ésta¹¹, para conseguir descensos rápidos de las cifras de bilirrubina.

La fototerapia no es un tratamiento exento de problemas. Son necesarias 12 h diarias (por lo que se ha propuesto su administración nocturna), el tratamiento pierde su eficacia con el tiempo al disminuir el cociente superficie corporal/peso, es incómoda de soportar y con la edad también disminuye su cumplimiento¹². La intensidad del tratamiento favorece la aparición de efectos secundarios. La piel es frágil, se lesiona fácilmente y está muy pigmentada. La fototerapia prolongada puede producir asimismo daño en el ADN de las células expuestas y este efecto se incrementa por la bilirrubina¹³. En el tipo I el tratamiento definitivo en la actualidad es el trasplante hepático, que debe realizarse antes de que exista lesión neurológica^{12,14}, particularmente en aquellas circunstancias en que no puede garantizarse un tratamiento bien hecho de fototerapia¹². Se ha descrito de forma aislada el trasplante de hepatocitos, pero el efecto de esta técnica puede ser limitado¹⁵. La genoterapia puede ser una opción lógica y realista ante una enfermedad metabólica con alteración genética identificada en pacientes que tienen un hígado morfológicamente normal. Esta posibilidad terapéutica en estos momentos todavía se encuentra en fase experimental^{16,17}.

Síndrome de Crigler-Najjar tipo II

Se utiliza la fototerapia en los primeros meses de vida, de 6 a 12 h diarias, especialmente cuando la bilirrubinemia es elevada (cerca a 15 mg/dl). También puede emplearse, con las limitaciones e inconvenientes citados, en la edad adulta. Sin embargo, en el tipo II el tratamiento de elección es la administración de fenobarbital a dosis de 1-2 mg/kg/día, lo que equivale a dosis entre 50 y 150 mg/día en niños y adultos, respectivamente. En lactantes puede utilizarse la dosis inicial de 4-6 mg/kg/día. Con este tratamiento, que debe ajustarse según la respuesta, se pueden reducir los valores de bilirrubina en un 25-30%. Se indica incluso, por motivos cosméticos, en pacientes con concentraciones poco elevadas de bilirrubina. En el tipo II es infrecuente que se produzca querníctero, aunque se han descrito episodios de encefalopatía reversibles coincidiendo a menudo con otras enfermedades intercurrentes, ayuno u otros factores que temporalmente eleven la concentración de bilirrubina y reduzcan la albúmina sérica. El fenobarbital es un inductor enzimático, incrementa la actividad de la B-UGT favoreciendo la conjugación

de la bilirrubina y mejora también el flujo biliar¹⁸. Este fármaco es totalmente ineficaz en el síndrome de Crigler-Najjar tipo I. En el tipo II debe intentarse administrarse a la mínima dosis que sea capaz de mejorar los síntomas del paciente. Una única dosis suele ser suficiente en la mayoría de los casos para realizar el tratamiento de mantenimiento y su administración nocturna reduce los efectos secundarios de sedación y somnolencia propios del fármaco. Aunque con el fenobarbital no es posible conseguir cifras normales de bilirrubina, debe intentarse conseguirse cifras de bilirrubinemia en torno a los 5 mg/dl. Las dosis de fenobarbital anteriormente referidas, que se utilizan crónicamente en esta enfermedad, suelen tolerarse bien y no afectan a la vida cotidiana o al trabajo, una vez pasados los primeros días y cuando se han ajustado. No es necesario monitorizar las concentraciones de fenobarbital, como sucede en la epilepsia, ya que el ajuste de la dosis depende del efecto clínico y bioquímico de reducción de la bilirrubinemia con la mínima dosis posible.

La asociación de fenobarbital y fototerapia se ha comunicado como un tratamiento seguro para proteger al feto en los 2 embarazos de una paciente afectada de síndrome de Crigler-Najjar tipo II¹⁹. Quizá la fototerapia pueda ser también una técnica a tener en cuenta en situaciones de mala respuesta o intolerancia al fenobarbital, o en reagudizaciones de la enfermedad, administrada sola o asociada a quelantes de la bilirrubina no conjugada, como se demostró en pacientes con síndrome de Crigler-Najjar tipo I¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crigler JF Jr., Najjar VA. Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics*. 1952;10:169-80.
2. Gilbert A, Lereboullet P. La cholemie simple familiale. *Sem Med*. 1901;21:241-3.
3. Arias IM. Chronic unconjugated hyperbilirubinemia without overt signs of hemolysis in adolescents and adults. *J Clin Invest*. 1962;41:2233-45.
4. Arias IM, Gartner LM, Cohen M, Ezzer JB, Levi AJ. Chronic nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinemia with glucuronyl transferase deficiency. Clinical biochemical, pharmacologic and genetic evidence for heterogeneity. *Am J Med*. 1969;47:395-409.
5. Gollan JL, Huang SN, Billing B, Sherlock S. Prolonged survival in three brothers with severe type 2 Crigler-Najjar syndrome. Ultrastructural and metabolic studies. *Gastroenterology*. 1975;68:1543-55.
6. Gupta R, Parashar Y. Crigler-Najjar syndrome type II. *Indian J Pediatr*. 2004;71:1043.
7. Kadakol A, Ghosh SS, Sappal BS, Sharma G, Chowdhury JR, Chowdhury NR. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype. *Hum Mutat*. 2000;16:297-306.
8. Bosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *J Hepatol*. 2003;38:107-17.
9. Seppen J, Bosma PJ, Goldhoorn BG, Bakker CT, Chowdhury JR, Chowdhury NR, et al. Discrimination between Crigler-Najjar type I and II by expression of mutant bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase. *J Clin Invest*. 1994;94:2385-91.
10. Van der Veere CN, Jansen PL, Sinaasappel M, Van der Meer R, Van der Sijs H, Rammeloo JA, et al. Oral calcium phosphate: a new therapy for Crigler-Najjar disease? *Gastroenterology*. 1997;112:455-62.

11. Sherker AH, Heathcote J. Acute hepatitis in Crigler-Najjar syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1987;82:883-5.
12. Van der Veere CN, Sinaasappel M, McDonagh AF, Rosenthal P, Labrune P, Odievre M, et al. Current therapy for Crigler-Najjar syndrome type I: report of a world registry. *Hepatology.* 1996;24:311-5.
13. Rosenstein BS, Ducore JM. Enhancement by bilirubin of DNA damage induced in human cells exposed to phototherapy light. *Pediatr Res.* 1984;18:3-6.
14. Jansen PL. Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome. *Eur J Pediatr.* 1999;158 (Suppl 2):89-94.
15. Fox JJ, Chowdhury JR, Kaufman SS, et al. Treatment of the Crigler-Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation. *N Engl J Med.* 1998;338:1422-6.
16. Li Q, Murphree SS, Willer SS, Bolli R, French BA. Gene therapy with bilirubin-UDP-glucuronosyltransferase in the Gunn rat model of Crigler-Najjar syndrome type 1. *Hum Gene Ther.* 1998;9:497-505.
17. Roy-Chowdhury N, Kadakol A, Sappal BS, Thummala NR, Ghosh SS, Lee SW, et al. Gene therapy for inherited hyperbilirubinemias. *J Perinatol.* 2001;21 Suppl 1:114-8.
18. Capron JP, Erlinger S. Barbiturates and biliary function. *Digestion.* 1975;12:43-56.
19. Ito T, Katagiri C, Ikeno S, Takahashi H, Nagata N, Terakawa N. Phenobarbital following phototherapy for Crigler-Najjar syndrome type II with good fetal outcome: a case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 2001;27:33-5.