

SINDROME di CRIGLER-NAJJAR

☒ DEFINIZIONE:

La sindrome di Crigler-Najjar è una malattia ereditaria causata dal deficit di un enzima del fegato coinvolto nel processo di escrezione della bilirubina.

☒ CAUSE:

La bilirubina è un composto fortemente idrofobico derivato dal metabolismo delle emoproteine, tra le quali l'emoglobina. Un passaggio chiave nel processo di escrezione della bilirubina è la sua coniugazione con molecole di acido glicuronico; questo processo avviene nel fegato a carico dell'enzima bilirubin-uridindifosfoglicuroniltransferasi (B-UDPGT, noto anche con la sigla UGT1A1). I prodotti di questa reazione sono idrosolubili e possono quindi essere escreti nella bile. Nei pazienti Crigler-Najjar una alterazione genetica causa il malfunzionamento della UGT1A1 comportando un blocco nel processo di escrezione della bilirubina. Di conseguenza i livelli ematici di bilirubina non coniugata tenderanno ad innalzarsi dando luogo ad ittero.

☒ ASPETTI CLINICI:

L'eccesso di bilirubina non coniugata nel sangue causa ittero non emolitico (iperbilirubinemia). In assenza di alcun tipo di trattamento questa condizione può portare a kernicterus e a gravissimi danni neurologici, che possono essere permanenti.



☒ ASPETTI GENETICI:

La sindrome di Crigler-Najjar è definita come una malattia genetica autosomica recessiva. Questo essenzialmente significa che in un paziente Crigler-Najjar entrambe le copie del gene per la UGT1A1, sia quella di origine materna che quella di origine paterna, sono mutate. Ogni proteina del nostro corpo viene infatti prodotta seguendo le istruzioni codificate all'interno di una corrispondente regione di DNA chiamata gene. Ciascun gene è presente in duplice copia ed è localizzato in una coppia di cromosomi, uno di origine materna ed uno di origine paterna. Una alterazione della sequenza del DNA in un gene viene chiamata mutazione e può dar luogo ad una modificazione delle istruzioni per produrre la relativa proteina funzionale. I genitori di un paziente Crigler-Najjar presentano una copia del gene mutata ma non manifestano sintomi clinici perché la presenza della copia funzionale è sufficiente per produrre abbastanza proteina; di conseguenza i livelli ematici di bilirubina non sono significativamente alterati. Questa condizione è generalmente definita come 'carrier' (portatore) o eterozigosi per una particolare mutazione. La probabilità che due carriers di una mutazione nel gene per la B-UDPGT procreino un figlio/a affetto da sindrome di Crigler-Najjar è del 25%.

L'incidenza della sindrome di Crigler-Najjar di tipo I è stimata in 1 paziente ogni milione di nati vivi. La frequenza di carriers per una mutazione nel gene per la UGT1A1 è di circa 1:500.

☒ SINDROME DI CRIGLER NAJJAR DI TIPO II:

Se la mutazione nel gene della B-UDPGT non è tale da compromettere completamente la funzionalità dell'enzima si parla di sindrome di Crigler-Najjar di tipo II, nota anche come sindrome di Arias. Nei pazienti affetti da Crigler-Najjar di tipo II è possibile quindi osservare una attività residua di UGT1A1, del tutto assente in pazienti di tipo I; questo comporta che nei pazienti affetti da sindrome di Crigler-Najjar di tipo II i livelli ematici di bilirubina non coniugata sono più bassi di quelli di tipo I, con rischio di sviluppare danni neurologici sensibilmente minore.

Il trattamento farmacologico con fenobarbitale è in grado di indurre l'attività residua di UGT1A1 presente nei pazienti affetti da Crigler-Najjar di tipo II, con conseguente sensibile riduzione dell'iperbilirubinemia, mentre non ha effetto in pazienti di tipo I.

	Sindrome di Crigler Najjar tipo I	Sindrome di Crigler Najjar tipo II
Concentrazione di bilirubina nel siero	20-50 mg/dL	Inferiore a 20 mg/dL
Attività dell'enzima epatico UGT1A1	Assente	Fortemente ridotta
Risposta al fenobarbitale	Assente	Presente
Prognosi	Kernicterus	Generalmente benigna
Modello animale	Ratto Gunn	Assente
