

## SINDROME di CRIGLER-NAJJAR

### ☒ BILIRUBINA

La bilirubina è il prodotto della degradazione del gruppo eme (presente nell'emoglobina) prevalentemente derivato dalla normale sostituzione dei globuli rossi.

Esistono due forme di bilirubina con caratteristiche definite: la bilirubina indiretta e la bilirubina diretta.

Bilirubina Indiretta (Non coniugata)	Bilirubina Diretta (Coniugata)
Anche detta: bilirubina insolubile, pre epatica	Anche detta: post epatica
Valori plasmatici di riferimento: 0.2 - 0.9 mg/dL	Valori plasmatici di riferimento: 0.1 - 0.2 mg/dL
Deriva dal catabolismo del gruppo eme presente prevalentemente nell'emoglobina	E' il prodotto del metabolismo della bilirubina che avviene nel fegato
Idrofobica	Idrosolubile
Deve essere coniugata nel fegato prima di essere escreta	Pronta per essere escreta nella bile
Nel plasma prevalentemente associata all'albumina	Solo una piccola parte presente nel plasma
Non è presente nelle urine	Può essere presente nelle urine se la concentrazione nel plasma supera i 3-4 mg/dL
Può essere misurata solo indirettamente, sottraendo al valore di bilirubina totale quello di bilirubina diretta	Può essere misurata direttamente

La somma del valore di bilirubina diretta (coniugata) e di quello di bilirubina indiretta (non coniugata) è detto bilirubina totale.

Conversione dei valori di misura della bilirubina: per convertire un valore espresso in  $\mu\text{mol/L}$  in  $\text{mg/dL}$  e viceversa, inserisci il valore nel convertitore qui sotto e clicca su "converti".

Bilirubina  $\mu\text{mol / L}$       Bilirubina  $\text{mg / dL}$   
 converti       cancella valori

Nei pazienti Crigler-Najjar di tipo I come conseguenza della assenza dell'attività dell'enzima UGT1A1 (che è l'enzima epatico necessario per la conversione di bilirubina non coniugata a bilirubina coniugata) i valori di bilirubina indiretta sono molto alti (oltre 20 mg/dL) mentre la bilirubina diretta è assente (o con valori molto bassi).

## ❑ LA TOSSICITA' DELLA BILIRUBINA ED IL SUO TRATTAMENTO:

Fino a poco tempo fa si è data importanza solo alla tossicità acuta della bilirubina, mentre negli ultimi anni si sono resi evidenti anche quadri di possibile tossicità cronica della bilirubina.

### Tossicità Acuta:

Una terapia regolare ([fototerapia](#), fenobarbitale, colestiramina, calcio fosfato) permette in genere ai pazienti affetti da sindrome di Crigler-Najjar di mantenere livelli ematici abbastanza stabili di bilirubina. Tuttavia un picco elevato di bilirubina può sempre insorgere per cause diverse, e non esiste un livello certo oltre il quale inizia la tossicità della bilirubina: è comunque opinione condivisa che il rischio di tossicità acuta diventi massimo quando i livelli superano 500 micromoli/L (cioè circa 30 mg/dL), soprattutto se gli aumenti sono rapidi o vi sono situazioni complicanti. Poiché, poi, segni di tossicità cronica si possono avere con valori tra 300 e 500 micromoli/L (cioè tra 17,5 e 30 mg/dL) si deve cercare di mantenere livelli di bilirubina di 200-300 micromoli/L (cioè 12-18 mg/dL). Nella esperienza del dott. Morton ([Clinic for Special Children, Strasburg, Pennsylvania, USA](#)) il rischio di encefalopatia acuta da bilirubina è in genere associato ad un incremento del rapporto molare tra bilirubina e albumina (bili/alb) che diviene >1, mentre il suo valore ideale è <0,6.

$$\frac{\text{Bilirubina in mg/dL} \times 17}{\text{Albumina in gr/dL} \times 152} = \frac{\text{Bilirubina } (\mu\text{mol})}{\text{Albumina } (\mu\text{mol})}$$

Formula per calcolare il rapporto molare bilirubina e albumina.

Tale alterazione del rapporto bili/alb può conseguire sia ad un aumento dei livelli di bilirubina, che ad un calo della albumina.

VALORE RAPPORTO BILI/ALB	RISCHIO DI ENCEFALOPATIA
Minore di 0.5	BASSO
Tra 0.5 e 0.7	MODERATO
Tra 0.7 e 1.0	ALTO
Maggiore di 1	EMERGENZA

Correlazione tra il valore del rapporto molare bilirubina e albumina e rischio di encefalopatia (tratto da Strauss et al.).

Cause di aumento della bilirubina possono essere:

- Comuni infezioni intercorrenti
- Infezioni del fegato (epatiti in senso generale)
- Ostruzione dei dotti biliari e colestasi
- Traumi
- Disidratazione
- Stitichezza

Cause di riduzione della albumina possono essere:

- Malnutrizione
- Enteropatia proteino-disperdente
- Sepsi (infezioni gravi generalizzate)
- Ustioni
- Traumi da schiacciamento
- Prematurità

Esistono anche possibili cause farmacologiche di tossicità acuta da bilirubina: alcuni farmaci spiazzano la bilirubina dal suo legame con la albumina (es: ceftriaxone, cioè Rocefin); altri farmaci hanno epatotossicità diretta (es: valproato, cioè Depakin); altri ancora danneggiano i mitocondri come ad esempio la aspirina. Per ulteriori notizie su possibili interazioni tra farmaci e livelli di bilirubina non coniugata si veda anche la sezione dedicata a "[farmaci e livelli di bilirubina](#)"

Di fronte ad un incremento rapido dell'ittero occorre quindi:

Dosare bilirubina ed albumina e calcolare il loro rapporto: se la bilirubina cresce rapidamente e/o la albumina cala, in ogni caso se il rapporto bili/alb sale superando il valore di 0,6 e raggiunge 1:

1. Se si tratta di paziente già in fototerapia, incrementare la durata della fototerapia a 24 ore al giorno; se si tratta di un CN tipo 2 che non faceva fototerapia (ma solo fenobarbitale) iniziare immediatamente la fototerapia.
2. Somministrare albumina per via venosa alla dose di 1-2 gr/kg. Ripetere eventualmente la somministrazione finché il valore del rapporto bili/alb non tende a ritornare a 0,6
3. In caso si intervenga troppo tardi o qualora compaiano sintomi neurologici (torpore, sonnolenza, alterazioni del ritmo sonno-veglia, disturbi dell'equilibrio con dismetria ed atassia, disturbi del linguaggio, scrittura alterata, crisi convulsive) intervenire con plasmaferesi, realizzabile presso qualsiasi Centro Trasfusionale: essa verrà realizzata, in genere, con infusione di albumina (o plasma) e soluzione fisiologica al posto di una quota di sangue che verrà asportata dalla circolazione per rimuovere bilirubina.

Potrebbe essere di giovamento l'uso di stagno-mesoporfirina, che agisce inibendo l'enzima eme-ossigenasi e riduce quindi la produzione di bilirubina; tale farmaco, non in commercio in Italia, può essere usato per periodi brevi perché induce adattamento e può causare fotosensibilità.

**Tossicità Cronica:**

I sintomi si manifestano in genere quando i valori di bilirubina si mantengono tra 17,5 e 30 mg/dL, ma possono insorgere anche per valori inferiori (es: 15 mg/dL) e con rapporto bili/alb <0,5.

Essi consistono in:

- recupero lento della fatica muscolare dopo attività fisica
- difficoltà a concentrarsi
- astenia (cioè senso di stanchezza) cronica
- sonnolenza eccessiva
- difficoltà di scrittura
- disfunzioni cognitive

Non esiste una vera terapia per tali sintomi: sarebbero indicati cofattori metabolici protettivi per i mitocondri ed una supplementazione dell'apporto energetico. Occorre ovviamente verificare la efficienza delle terapie in atto (efficienza delle lampade, dosaggio del fenobarbitale ecc.).

Peraltro la comparsa di sintomi di tossicità cronica in un paziente precedentemente asintomatico può indicare un trend in rialzo dei valori della bilirubina e richiedere per tale motivo controlli più frequenti dei valori ematici della stessa.

Anche i valori in genere lievemente aumentati delle transaminasi epatiche (SGOT, SGPT) indicano l'effetto tossico della bilirubina sul fegato stesso, mentre la bile soprasatura di bilirubina facilita la formazione di calcoli della colecisti. Essi possono a loro volta ostacolare l'efflusso della bile e favorire una temibile complicanza infettiva: la colecistite acuta. Tale patologia può mettere a rischio la vita stessa dei pazienti con CN.

Tra i pazienti americani ed olandesi in fototerapia i calcoli della colecisti sono stati ritrovati in oltre il 50% dei casi, e molti di questi pazienti sono stati sottoposti a colecistectomia (asportazione della colecisti) in laparoscopia. Una tale frequenza di calcolosi non è mai stata riscontrata nei pazienti latini (francesi ed italiani).

Per ridurre il rischio di formazione dei calcoli si usa somministrare una dose serale di acido ursodesossicolico (Deursil, Ursacol) di 20-30 mg/kg die. Prima di iniziare tale terapia è opportuno verificare con una semplice ecografia la presenza o meno di calcoli della colecisti.

## La Terapia Cronica

Sindrome di Crigler-Najjar di tipo I:

La fototerapia con lampade che emettono radiazione luminosa con lunghezza d'onda ( $\lambda$ ) tra 420-460 nanometri (nm) è la misura terapeutica principale.

Viene effettuata durante la notte (ed in caso di necessità anche durante il giorno): le lampade reperibili in Italia sono lampade Philips F20, F40 Special Blue.

La loro durata oscilla attorno alle 1500 ore, dopodiché la loro efficienza si riduce.

Non vi sono sostanziali controindicazioni al loro uso, anche se in pazienti di alcuni Paesi è stato segnalato lo sviluppo di fotodermatiti.

Purtroppo l'efficacia della fototerapia si riduce con il crescere dell'età, a causa dell'ispessimento della cute, della sua pigmentazione e di probabili variazioni post puberali di natura ormonale.

Esiste poi il problema della minore accettazione, a certe età, dei limiti imposti da tale terapia.

La luce agisce trasformando parte della bilirubina in composti chimici (fotoisomeri) solubili in acqua e quindi eliminabili dall'organismo attraverso vie alternative.

La sua efficacia può essere aumentata da alcuni farmaci che sequestrano bilirubina nel lume intestinale, impedendone il riassorbimento ed il ritorno nel circolo sanguigno, favorendone la eliminazione con le feci. Tali farmaci sono:

- colestiramina: (Questran, Colestrol): si somministrano 3-18 gr./die. Il suo uso richiede controlli

periodici (2/anno) delle prove di coagulazione ed eventuale supplementazione di vitamina K

- carbone attivo: in realtà non vi sono esperienze di un suo uso cronico
- calcio fosfato e calcio carbonato in miscela (2,5 mmol/kg, max 100 mmol/die). In Italia tale prodotto non è in commercio già pronto ma deve essere preparato da una farmacia (in genere ospedaliera). I prodotti base con cui si ottiene la miscela sono:
  - $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ : casa produttrice Carlo Erba Cod. 330307
  - $\text{CaCO}_3$ : casa produttrice Merk Cod. 102066

Controlli periodici di calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina sono opportuni. Esiste un potenziale rischio di calcolosi delle vie urinarie.

Il fenobarbitale non è attivo nel CN tipo I (l'enzima è completamente assente).

#### Sindrome di Crigler-Najjar di tipo II:

Il deficit enzimatico è parziale e si può ottenere un effetto di induzione enzimatica con l'uso del fenobarbitale a dosi di 3-5 mg/kg/die (monosomministrazione). L'effetto migliore si ottiene con livelli di barbituremia di almeno 20 mg/dL.

La risposta al fenobarbitale, ricordiamo, è un criterio clinico importante per la diagnosi differenziale tra tipo I e tipo II: nel tipo II l'inizio di tale terapia comporta una riduzione della bilirubina di almeno il 20% rispetto ai livelli di partenza.

Tuttavia l'uso cronico del farmaco non è privo di inconvenienti ed alcuni pazienti vengono trattati con fototerapia. Questa può peraltro essere necessaria, poiché alcuni CN tipo II hanno comunque livelli di bilirubina analoghi ai CN tipo I e possono, come questi, andare incontro a picchi iperbilirubinemici.