

SINDROME di CRIGLER-NAJJAR

☒ CONTROLLI PERIODICI:

Premesso che di fronte ad un incremento dell'ittero per problemi intercorrenti sarebbe sempre opportuno verificare i livelli di bilirubina per poter intervenire prima della comparsa di sintomi da tossicità acuta, è comunque opportuno ripetere 2 o 3 volte l'anno alcuni controlli:

- dosaggio bilirubina totale e frazionata
- enzimi epatici: (AST - aspartatoaminotransferasi (noto anche come GOT - glutammico ossalacetico transaminasi); ALT -alaninaminotransferasi (nota anche come GPT - glutammico piruvato transferasi); g-GT - gamma-glutamiltanspeptidasi; fosfatasi alcalina. Un modesto incremento di GOT e GPT è abbastanza frequente e dipende dalla bilirubina in eccesso
- dosaggio albumina
- emocromo completo

E' inoltre opportuno eseguire 1 volta all'anno ecografia epatica e delle vie biliari (per la riportata maggiore frequenza di calcolosi della colecisti) ed elettroencefalogramma (EEG) per valutare la eventuale comparsa di grafoelementi anomali che potrebbero essere precoci indicatori di danno da bilirubina.

Conversioni dei valori:

bilirubina:

se valore in mg/dL: moltiplicare per 17,1= valore in $\mu\text{mol/L}$

se valore in $\mu\text{mol/L}$: moltiplicare per 0,0585 = valore in mg/dL

es: bili 30 mg/dL $30 \times 17,1 = 513 \mu\text{mol/L}$

albumina:

se valore in gr/dL: moltiplicare per 152 = valore in $\mu\text{mol/L}$

ricorda che 1 gr/dL corrisponde a 10 gr/L

se valore in $\mu\text{mol/l}$: moltiplicare per 0,00657 = valore in gr/dL

es: albumina 3 gr/dL $3 \times 152 = 456 \mu\text{mol/l}$

Rapporto molare bilirubina/albumina:

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

Formula per calcolare il rapporto molare bilirubina e albumina.

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.).

Quindi nel nostro esempio il paziente con bilirubina di 30 mg ed albumina di 3 gr/dL avrebbe un rapporto molare bili/alb di 513/456, cioè di 1,12 ben superiore allo 0,6 che dovrebbe essere il limite massimo ideale e superiore al valore di 1 oltre il quale è molto probabile la tossicità da bilirubina.

(Questo paziente deve fare fototerapia per 24 ore, ricevere subito albumina per via endovenosa, stare in ospedale per verificare rapidamente il calo del rapporto bili/alb oppure ricorrere alla exanguinotrasfusione).

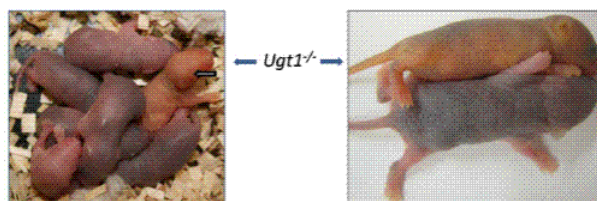
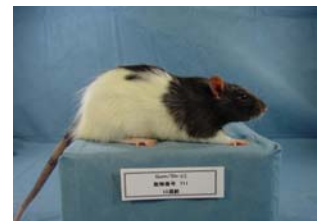
Nota: i valori di conversione sono tratti da [The European Journal of Pediatrics, Strauss et al. 2006](#)

❑ II RATTO GUNN:

Un modello animale per la sindrome di Crigler-Najjar è rappresentato dal ratto Gunn. In questo ceppo di ratti è presente una mutazione nel corrispondente gene per la UGT1A1, con effetti fisiologici del tutto simili a quelli riscontrati nei pazienti affetti da sindrome di Crigler-Najjar. Nel 1934 C.H. Gunn, presso i laboratori Connaught di Toronto, Canada, notò la presenza di animali itterici nella colonia di ratti Wistar. La malattia, sorta spontaneamente, era ereditata in maniera autosomica recessiva. L'esistenza di questo tipo di ratto venne descritta nel 1938, molto prima della della sindrome di Crigler-Najjar, descritta da John Fielding Crigler e Victor Assad Najjar nel 1952. Solo successivamente l'analisi molecolare permise di correlare il fenotipo osservato nel ratto Gunn alla sindrome di Crigler-Najjar.

Questo modello animale ha contribuito notevolmente allo studio della patofisiologia e a possibili approcci terapeutici per la sindrome di Crigler-Najjar di tipo I. Questo tipo di ratti è commercialmente disponibile negli Stati Uniti presso la ditta Harlan. In Giappone un analogo ceppo di ratti è disponibile da Japan SLC Inc..

Recentemente, mediante tecniche di manipolazione genetica, è stato sviluppato un topo "knock-out" (topo $Ugt1^{-/-}$). In questo modello animale il locus genico UGT1 è stato reso non funzionale. Nei topi $Ugt1^{-/-}$ i livelli di bilirubina non coniugata sono molto alti. Tali animali generalmente muoiono entro 2 settimane dalla nascita.



E' possibile identificare topolini $Ugt1^{-/-}$ dal colore giallognolo della loro cute già entro 12 ore dalla nascita ([tratto da Nguyen et al., 2008](#)).