

## Síndrome Lucey-Driscoll - reporte de caso

*Porras-Hurtado, Gloria Liliana. MD PhD<sup>26</sup>, Cardona Juan Sergio. MD<sup>27</sup>,  
Pachajoa, Harry MD PhD<sup>28</sup>, Mesa Jaime Alberto MD<sup>29</sup>.*

**Resumen:** La hiperbilirrubinemia no conjugada es una condición producida por una alteración en el proceso de conjugación y excreción de la bilirrubina. La glucuronosiltransferasa uridin difosfato es la responsable en la conjugación de la bilirrubina, es codificada por el gen de UGT1A1 localizado en el brazo q del cromosoma 2 locus 37.1. La variación genética del UGT1A1 puede producir diferentes fenotipos desde el más severo llamado Síndrome Crigler-Najjar Tipo I y II, pasando por el Síndrome de Gilbert; hasta una hiperbilirrubinemia transitoria neonatal o síndrome LUCEY-DRISCOLL (HBLRTFN) fenotipo OMIM 237900 con producción de kernicterus y parálisis cerebral pero con resolución espontánea, todos ellos de herencia autosómica recesiva causada por mutación homocigota o heterocigota en el gen UGT1A1. En este reporte se presenta un caso en un recién nacido que a los 7 días presenta hiperbilirrubinemia severa con kernicterus, y la prueba genética muestra mutación heterocigota del \*28 del gen UGT1A1.

**Palabras clave:** Hiperbilirrubinemia, Enfermedad de Gilbert, Síndrome de Crigler-Najjar, Glucuronosiltransferasa.

<sup>26</sup> Grupo de Investigación en Salud. Clínica Comfamiliar Risaralda, Pereira Colombia, Clínica Comfamiliar, Avenida circunvalar No. 3-01, teléfono: (576) 331 2671. Pereira, Colombia. Correo electrónico: investigacionensalud@comfamiliar.com

<sup>27</sup> Médico Pediatra. Grupo de Investigación en Salud. Clínica Comfamiliar Risaralda, Pereira Colombia.

<sup>28</sup> Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras, Universidad ICESI, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

<sup>29</sup> Médico Neonatólogo. Grupo de Investigación en Salud. Clínica Comfamiliar Risaralda, Pereira Colombia. Professor Titular Universidad Tecnológica de Pereira

## Lucey-Driscoll Syndrome - case report

**Abstract:** Unconjugated hyperbilirubinemia is produced by alteration in conjugation and excretion process of bilirubin. Glucuronosyltransferase Uridine diphosphate enzyme is involved in bilirubin conjugation. Is encoded by the UGT1A1 gene located in chromosome 2q locus 37.1. UGT1A1 genetic variation can produce different phenotypes Crigler-Najjar Syndrome Type I and II, Gilbert Syndrome, and hyperbilirubinemia transited familial LUCEY-DRISCOLL (HBLRTFN) syndrome with kernicterus production but with spontaneous resolution, all autosomal recessive. We present here a case of newborn 7 days old with severe hyperbilirubinemia, kernicterus, and genetic testing shows heterozygous mutation of the UGT1A1 \*28 gene

**Key words:** Hyperbilirubinemia, Gilbert Disease, Crigler-Najjar Syndrome, Glucuronosyltransferase.

## **Introducción**

La ictericia neonatal es un signo clínico comúnmente encontrado en los recién nacidos, varía de acuerdo a la intensidad de color visible en la esclera y en la piel. Las concentraciones de bilirrubina total sérica normales son de 5-6mg/dL en cerca del 60% de los bebés sanos durante los primeros días de vida (1) y valores de 15-17mg/dL a los 3-4 días que corresponden al percentil 95, siendo una pequeña parte los casos de hiperbilirrubinemia que tienen niveles demasiado elevados (2). La bilirrubina libre tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y depositarse en los ganglios basales y otras zonas del cerebro produciendo como consecuencia una encefalopatía con daño permanente e irreversible del cerebro llamada Kernicterus. Por esta razón la hiperbilirrubinemia tiene un sitio importante en el cuidado neonatal. Recientemente casos de kernicterus fueron reportados en USA, Canadá, Dinamarca, y Nueva Zelanda llegando a la conclusión que el egreso rápido del hospital puede contribuir a la tragedia aunque existe evidencia del beneficio antioxidante de la bilirrubina(13) El caso que se presenta es un recién nacido a término que egresa sin evidencia clínica de ictericia y regresa a los 7 días con ictericia a expensas de la bilirrubina indirecta con valores de 31.35, sin incompatibilidad de ABO o RH, lo que orientó al 5% de posibles causas genéticas de la ictericia. Se realizó búsqueda bibliográfica en la base de datos Scopus y pubmed usando las palabras : Hyperbilirrubinemia, Gilbert's Syndrome, Crigler-Najjar types I and II syndrome, UGT1A1, Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT), and LUCEY-DRISCOLL (HBLRTFN) syndrome y no se encontraron casos informados

en Colombia o sur América, por lo tanto se decide presentar el siguiente caso.

## **Descripción del caso**

Varón que inicia a los 5 días de vida extrauterina sin cosanguinidad entre los padres, embarazo a término, sin antecedentes obstétricos maternos anormales, hemoclasificación de madre y RN cero positiva; alimentado con leche materna y leche de fórmula etapa 1, sin otras sustancias, con ictericia manejada con terapia solar y recomendaciones, a los 7 días de vida extrauterina, llega a la unidad neonatal con ictericia severa, con signos clínicos de encefalopatía hiperbilirrubinémica, con bilirrubinas séricas: indirecta de 31.35 y directa de 15,1 mg%, hemoglobina 9,0, TGO 10, TGP 32, PCR 1.6, Sodio 138. Potasio 5.1, Calcio sérico de 11 mg%, Glicemia 78 mg%, coombs directo negativo sin reticulocitosis. Se plantea la posibilidad en conjunto con genética médica de alteración en la enzima glucuronosiltransferasa uridin difosfato, por lo que se tomó muestra para análisis de la secuencia del gen UGT1A1 que fue procesada en la Universidad de Chicago. Se toma muestra en tubo con EDTA antes de la exsanguineo transfusión para realizar el test genético: Amplificación por PCR y posterior secuenciación de los 5 exones del gen UGT1A1 en forward y reverse y comparado con la secuencia referencia en el genbank con número de acceso NM\_000463.1 en la Universidad de Chicago y se encuentra 1 41-40dup TA variante en el promotor (alelo \*28 asociado con el hiperbilirrubinemia transitoria neonatal o síndrome LUCEY-DRISCOLL (HBLRTFN) fenotipo

OMIM 237900) identificado como heterocigoto lo que puede resultar en elevados niveles de bilirrubina no conjugada. El examen tiene la limitante que no analiza las regiones intrónicas y alteraciones que allí podrían resultar.

Se inicia manejo con fototerapia continua, hidratación, colocación de catéter venoso central y se realiza exanguinotransfusión a doble volumen con buena respuesta para disminución de los niveles séricos de bilirrubinas, durante los días siguientes con mejoría parcial de sus movimientos distónicos, en el tono del llanto, de su tono muscular; mejoría en su reflejo de succión, con disminución progresiva de su hiperbilirrubinemia no conjugada (2 días post exanguinotransfusión con bilirrubina indirecta de 6.23 mg%), Ecografía hepatobiliar normal. En RNM cerebral se confirma la presencia de lesión gangliobasal por bilirrubinas. Se inicia manejo por terapia física y fonoaudiología, además de orden para potenciales evocados auditivos de tallo cerebral, seguimiento por pediatría, genética médica, otorrinolaringología y neurología pediátrica, además de la orientación y apoyo por grupo de psicología.

Dos meses después presenta mioclonias con EEG normal, con potenciales evocados auditivos que muestra posible hipoacusia bilateral profunda, otoemisiones normales, aminoácidos en orina y sangre normales, carbohidratos en orina normales, el gastropediatra descarta hepatopatías funcionales del sistema de glucoronización. Terapia física y de lenguaje con progresos en deglución y movilidad/tono. Hipertono generalizado con reflejos +++/++++ estrabismo

derecho, con posiciones distónicas ante ciertos movimientos. A los 4 meses se toma nueva RMN reportada como normal, continua en terapias con mejoría del tono, con hiperreflexia. Antecedentes familiares: Primo paterno con retraso mental y familiar en segundo grado con ictericia neonatal y primo materno con autismo sin diagnósticos claros

### **Discusión**

El incremento en la producción de bilirrubina, la disminución en la conjugación o excreción, aumento en la circulación enteroepática o la combinación de todos puede dar como resultado una ictericia fisiológica. Equimosis o cefalohematomas pueden producir incremento del grupo heme por degradación de hemoglobina lo que lleva al aumento de la bilirrubina(3). La maduración de la actividad de la enzima UGT es una función que progresa con la edad gestacional por esto la prematuridad puede influir en la disminución de la conjugación, a las 36-37semanas es menor que a las 40semanas de gestación. (4) La hipoxia, la hipotermia y el hipotiroidismo también pueden disminuir la actividad de la UGT. La Circulación enterohepática de bilirrubina puede aumentarse con el ayuno prolongado del neonato.(5) La alimentación con leche materna combinada con mutaciones en el gen UGT1A1 o en su promotor, están relacionados con ictericia neonatal(6)

La evolución de la genética y de las técnicas moleculares hace que se pueda explicar la intensidad de esta entidad al combinar una variación genética con el ambiente. Si existe evidencia de reportes de varios

casos en una familia, incompatibilidades de grupo (AB0), isoinmunización de Rh y otras isoinmunizaciones como anti-C, anti E, anti Kell, Duffy, defectos enzimáticos como deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o Piruvato quinasa, defectos de membrana de los globulos rojos como esferocitosis hereditaria, ovalocitosis, eliptocitosis y mutaciones en el gen Uridin glucuronosiltransferasa difosfato (UGT) que explican presentaciones clínicas como: Síndromes Crigler-Najjar types 1 and 2, Síndrome Gilbert (Tipo Caucásico polimorfismo en el promotor del gen UGT; Tipo Asiático: G71R), u otras mutaciones del área codificante (211 G>A) (7), \*28 heterocigoto hiperbilirrubinemia transitoria neonatal o síndrome LUCEY-DRISCOLL (HBLRTFN) fenotipo OMIM 237900, este genotipo produce disminución de la actividad transcripcional de la enzima(8). Este genotipo \*28 no está presente en todas las etnias con similar frecuencia lo cuál sugiere que es necesario estudiar varias poblaciones para determinar la relevancia clínica del test antes de formular medicamentos como el irinotecan(9)

Uridin glucuronosiltransferasa difosfato es un grupo de genes involucrados en la desintoxicación de biomateriales y drogas en el hígado. En esta familia se encuentra la Uridin glucuronosiltransferasa difosfato 1 A1 que está involucrada en la conjugación de la bilirrubina(10). La ausencia de la actividad de la Uridin Glucuronosiltransferasa (UGT) tipo A1 produce el fenotipo más grave de hiperbilirrubinemia no conjugada hereditaria llamado síndrome Crigler Najjar Tipo I causada por mutaciones nonsense homocigotas que producen una producción anómala de la enzima

(11,12) este fenotipo se caracteriza por presentar niveles séricos de bilirrubina entre 20 y 40mg/dL que requieren manejo agresivo con fototerapia, exsanguíneo transfusión para prevenir la encefalopatía por bilirrubina, pueden llegar a vivir hasta la adolescencia pero siempre con el riesgo del kernicterus(13)

EL Crigler Najjar II presenta niveles bajos pero detectables de UGT1A1 debido a mutaciones missense menos graves y se caracteriza por niveles de bilirrubina en los rangos de 6-20mg/dL (13), pueden responder al fenobarbital que les reduce 30% de las concentraciones de bilirrubina (14) sin embargo eventos como asfixia o sepsis pueden llevar a producir encefalopatía en estos pacientes. (15) El tercer fenotipo corresponde al síndrome de Gilbert es una forma más leve ocurre en el 5-10% en Europa y Estados Unidos (16) producido por mutaciones en la región TATA del promotor del gen UGT1A1, se caracteriza por niveles 1-6mg/dL y actividad hepática reducida en el 70% de los casos, generalmente no requieren tratamiento pero deben tener precaución con medicamentos como el irinotecan metabolizado por glucuronidación. (17)

Un estudio del gen UGT1A1 en pacientes con hiperbilirrubinemia genéticamente inexplicada encontraron variaciones en el gen en 146 pacientes; o sea el 80,6% de los cuales encontraron un 22% heterocigoto para la \*28 con una variabilidad en la bilirrubina indirecta de 1,6 -21 siendo más frecuente en hombres (18)

Después del proyecto genoma humano ha aumentado el diagnóstico molecular de muchas enfermedades. La identificación de un síndrome genético en un individuo

genera implicaciones para los miembros de la familia y pueden ayudar en el camino para el consejo genético y la asesoría preconcepcional. La búsqueda de las mutaciones en el gen UGT1A1 proporcionan un acercamiento al diagnóstico genético aunque todavía no está claro que se deban adicionar otros genes en el análisis de la hiperbilirrubinemia indirecta.

Faltan estudios en latinoamericanos para buscar las mutaciones en el gen UGT1A1 y encontrar nuestro perfil genético

## Referencias

1. Maisels, M. J. (1999) Jaundice. In Neonatology: pathophysiology and management of the newborn; Avery, G.B.; Fletcher, M.A.; MacDonald, M.G.; Eds.; Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 5th ed, pp. 765-819.
2. Maisels, M. J. (2000) The clinical approach to the jaundiced newborn. In Neonatal Jaundice; i Maisels, M. J.; Watchko, J.F., Eds.; Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp.139-168
3. Dennery, P. A. (2001) The biology of heme oxygenase during development. *NeoReviews* 2, e67-e72.
4. Gale. R.; Seidman, D. S.; Dollberg, S. and Stevenson, D. K. (1990) Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 10, 82-86.
5. Boo NY, WONG FL, Wang MK, Othman A. Homozygous variant of UGT1A1 gene mutation and severe neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Int.* 2009 Aug 51(4):488-93
6. Mauro Y, Nishizawa K., Sato H., Sawa H., Shimada M. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics*, 2000 nov; 106(5)
7. <http://www.omim.org/entry/237900> Hyperbilirubinemia, Transient Familial Neonatal; HBLRTFN
8. Michael Kaplan<sup>1,2,\*</sup> and Cathy Hammerman<sup>1,3</sup> Bilirubin and the Genome: The Hereditary Basis of Unconjugated Neonatal Hyperbilirubinemia, *Current Pharmacogenomics*, 2005, 3, 21-42
9. Marques SC, Ikediobi ON., The clinical application of UGT1A1 pharmacogenetic testing: gene-environment interactions.
10. Kaga, A., Ohkubo, Y., Watanabe, Y., Saito, S., Matsuki, T., Usuda, H., Kanda, S., Suzuki, Y., Tanabu, M., Kure, S. Development of icterus gravis in a preterm infant with G71R UGT1A1 polymorphism. *BMC Research Notes* 2013;51
11. Clarke DJ, Moghrabi N, Monaghan G, Cassidy A, Boxer M, Hume R, et al. Genetic defects of the UDP-glucuronosyltransferase-1 (UGT1) gene that cause familial non-haemolytic unconjugated hyperbilirubinemia. *Clin Chim Acta* 1997;266:63-74.
12. Kadakol A, Ghosh SS, Sappal BS, Sharma G, Chowdhury JR, Chowdhury NR. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphate glucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype. *Hum Mutat* 2000;16:297-306.
13. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number:

- {191740}. Available at: <http://omim.org>. Accessed December 14, 2012
14. Arias IM, Gartner LM, Cohen M, Ben-Ezzer J, Levi AJ. Chronic nonhe- molytic unconjugated hyperbilirubinemia with glucuronyl transferase deficiency: evidence for genetic heterogeneity. *Trans Assoc Am Physi- cians* 1968;81:66-75.
  15. Thapa BR, Yachha SK, Mehta S. Crigler-Najjar syndrome type II with kernicterus. *Indian Pediatr* 1987;24:680-3.
  16. Ostrow JD. Photocatabolism of labeled bilirubin in the congenitally jaundiced (Gunn)rat. *JClinInvest* 1971;50:707-18.
  17. Iyer L, Hall D, Das S, Mortell MA, Ramirez J, Kim S, et al. Phenotype-genotype correlation of in vitro SN-38 (active metabolite of irinotecan) and bilirubin glucuronidation in human liver tissue with UGT1A1 pro- moter polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:576-82.
  18. Jennifer M. Skierka, BS, Katrina E. Kotzer, MS, Susan A. Lagerstedt, BS, Dennis J. O’Kane, PhD, and Linnea M. Baudhuin, PhD UGT1A1 Genetic Analysis as a Diagnostic Aid for Individuals with Unconjugated Hyperbilirubinemia the journal of pediatrics 2013 in press.