

## Síndrome de Crigler-Najjar Tipo I. Cálcio como adjuvante terapêutico?

F. RODRIGUES \*, L. WINCKLER \*\*, C. ROBALO \*, I. GONÇALVES \*

\* Hospital Pediátrico de Coimbra – Coimbra

\*\* Hospital de Santo André – Leiria

### Resumo

Apresenta-se o caso clínico de uma menina com 4 anos, com síndrome de Crigler-Najjar tipo I, sob fototerapia no domicílio, que a partir dos 12 meses, sem diminuir o tempo de exposição à luz, apresentou valores de bilirrubina persistentemente mais elevados, tendo sido colocada em lista para transplante hepático. Aos 2 anos associou-se terapêutica com cálcio oral, com descida dos valores de bilirrubina, pelo que se decidiu adiar o transplante hepático. A propósito deste caso clínico revêm-se as opções terapêuticas e discute-se o momento ideal do transplante hepático neste defeito enzimático.

**Palavras-Chave:** Síndrome de Crigler-Najjar tipo I, cálcio oral, transplante hepático.

### Summary

#### Crigler-Najjar Type I Syndrome – Calcium as a therapeutic adjuvant?

The authors report the case of a 4 year old girl, with Crigler-Najjar type I syndrome, on home phototherapy, who after the first 12 months of life, presented with persistently higher levels of bilirubin, despite the same phototherapy regimen, reason why she was listed for liver transplantation. At the age of 2 years, oral calcium was associated resulting in a decrease in the bilirubin levels and liver transplantation was postponed. The therapeutic options are reviewed and the ideal time for liver transplantation is discussed.

**Key-Words:** Crigler-Najjar type I syndrome, oral calcium, liver transplant.

### Introdução

O síndrome de Crigler-Najjar é uma doença autosómica recessiva que resulta de um défice da enzima hepática glucuroniltransferase, originando um hiperbilirrubinemia não conjugada desde o nascimento <sup>(1)</sup>. A sua prevalência é de aproximadamente 1/1.000.000 <sup>(2)</sup>. Classifica-se em síndrome de Crigler-Najjar tipo I quando a actividade enzimática está ausente <sup>(3-5)</sup>, sem resposta ou com pequena resposta à terapêutica com fenobarbital (descida dos valores de bilirrubina inferior a 20%) <sup>(6)</sup>, e síndrome de Crigler-Najjar tipo II quando há uma actividade residual da enzima <sup>(3-5)</sup>, respondendo parcialmente ao fenobarbital <sup>(7)</sup>, permitindo manter níveis de bilirrubina abaixo de 150 µmol/L <sup>(6)</sup>. A análise dos pigmentos biliares permite também distingui-los. No tipo I a biliar tem apenas vestígios de bilirrubina conjugada <sup>(8,9)</sup>, 2-25% de monoconjugados e mais de 75% de bilirrubina não conjugada <sup>(6)</sup>. O tipo II contém 25-75% de monoconjugados, 8-20% de diglicuronoconjugados e 10-60% de bilirrubina não conjugada <sup>(6)</sup>.

A terapêutica do síndrome de Crigler-Najjar tipo I é a fototerapia <sup>(10)</sup> seguida do transplante hepático (TRH) clássico <sup>(4, 11, 12)</sup> e, mais recentemente, o transplante hepático auxiliar <sup>(13)</sup>.

Estudos recentes demonstraram que a terapêutica com suplementos de cálcio oral no síndrome de Crigler-Najjar tipo I, aumentava a excreção intestinal de bilirrubina, podendo ser um útil adjuvante da fototerapia <sup>(14)</sup>.

Apresenta-se um caso clínico de síndrome de Crigler-Najjar tipo I em que foi administrado suplemento de cálcio oral, com descida significativa dos valores de bilirrubina.

Correspondência: Fernanda Rodrigues  
Hospital Pediátrico de Coimbra  
Av. Bissaya Barreto  
3000 Coimbra  
Telef. 239 48 03 00

Aceite para publicação em 10/10/2000.  
Entregue para publicação em 08/06/2000.

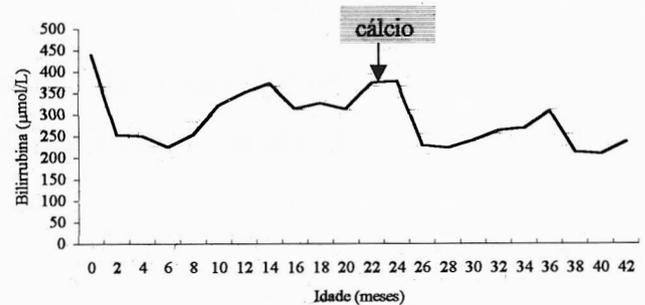
### Caso Clínico

V. S. é a primeira filha de um casal jovem e não consanguíneo. Na história familiar há a referir que a mãe e um tio materno têm síndrome de Gilbert. A gravidez e parto decorreram sem intercorrências. Ao 3.º dia de vida surgiu icterícia, tendo ao 7.º dia a bilirrubina não conjugada atingindo valores superiores a 400  $\mu\text{mol/L}$ . Excluídas as causas mais frequentes de hiperbilirrubinémia não conjugada foi colocada a hipótese de se tratar de um síndrome de Crigler-Najjar. Foi tentada terapêutica com fenobarbital mas não houve resposta. Sob fototerapia os valores de bilirrubina desceram para níveis de 200  $\mu\text{mol/L}$ . Parecia então tratar-se de um síndrome de Crigler-Najjar tipo I o que se confirmou posteriormente com o estudo do perfil das diferentes formas de bilirrubina na bÍlis, efectuado pelo método da metanolise alcalina, onde se destaca a grande percentagem de bilirrubina não conjugada, uma pequena percentagem de monoconjugados e a quase ausência de formas diconjugadas (Tabela 1).

**Tabela 1**  
Perfil das diferentes formas de bilirrubina na bÍlis

	Valores do doente (%)	Valores normais (%)
Bilirrubina não conjugada	89.2	2.4
Monoglucoronido de bilirrubina	7.3	13.6
Diglucoronido de bilirrubina	3.5	84.0
Formas conjugadas/bilirrubina total	10.8	96.7
Diglucoronido/formas conjugadas	32.4	86.1

Manteve-se sob fototerapia no domicÍlio, 12 a 15 horas por dia, mas dos 12 aos 24 meses os valores de bilirrubina aumentaram mantendo-se persistentemente acima dos 350  $\mu\text{mol/L}$ , o que levou a considerar a hipótese de efectuar transplante hepático. Quase em simultâneo, iniciaram-se suplementos de cálcio oral (1g/dia) associados à fototerapia. Assistiu-se a uma diminuição dos valores de bilirrubina de aproximadamente 33%, valor que se tem mantido ao longo dos últimos 2 anos (Figura 1). Está clinicamente bem e o crescimento e desenvolvimento psicomotores são adequados à idade. Nunca apresentou alterações neurológicas. Os electroencefalogramas não apresentam alterações. Os valores da calcémia, fosfatémia, ureia, creatinina e calciúria têm sido normais.



**FIG. 1** – Evolução dos valores de bilirrubina.

### Discussão

O risco de *kernictors* e morte no síndrome de Crigler-Najjar diminuiu grandemente após a introdução da fototerapia. Esta, embora inicialmente eficaz, é socialmente inconveniente (restrição da actividade, impossibilidade de viajar), tornando-se progressivamente menos eficaz<sup>(4, 14)</sup>. Apesar dos avanços nos sistemas de fototerapia, origina ainda problemas de pele tais como fragilidade e pigmentação, sendo os efeitos a longo prazo desconhecidos<sup>(14)</sup>.

Van der Veere et al. observaram que a bilirrubina não conjugada se ligava ao fosfato de cálcio *in vitro*<sup>(15)</sup>, pelo que colocaram a hipótese de que o cálcio administrado por via oral poderia ligar-se à bilirrubina não conjugada no intestino, impedindo a sua reabsorção e favorecendo a excreção fecal<sup>(5)</sup>. Nestes doentes com hiperbilirrubinémia não conjugada, a excreção biliar de pigmentos era muito reduzida sendo no entanto a quantidade nas fezes idêntica à dos indivíduos sãos (apenas diferindo pelo facto de uma grande percentagem ser de formas não conjugadas). Estes resultados sugeriam então a passagem directa transmural no intestino, de bilirrubina não conjugada<sup>(16)</sup>. Suplementos de cálcio oral (2 a 4g/dia) foram então utilizados em 11 doentes com síndrome de Crigler-Najjar, assistindo-se a uma descida de  $18 \pm 6\%$  nos valores de bilirrubina no síndrome de Crigler-Najjar tipo I, o que levou a concluir que o cálcio oral pode ser um adjuvante útil da fototerapia neste síndrome<sup>(14)</sup>. Fica por esclarecer a ausência de resposta no tipo II<sup>(14)</sup>.

Na nossa doente apesar de o tempo de fototerapia efectuado diariamente não ter sido alterado, os valores de bilirrubina a partir dos 12 meses tornaram-se persistentemente mais elevados, o que levou a considerar a hipótese de efectuar transplante hepático. No entanto, com a uti-

lização de suplemento de cálcio oral, mantendo a fototerapia, obtivemos uma descida dos valores de bilirrubina de aproximadamente 33%. Não registámos até à data efeitos secundários desta medicação.

O momento do transplante hepático nesta situação é controverso. Em 1996 um estudo multicêntrico Europeu e Americano referia que o transplante hepático devia ser efectuado precocemente porque o risco de *kernicterus* aumentava com a idade, sendo aquele efectuado num número significativo de doentes quando já havia algum grau de lesão cerebral <sup>(4)</sup>. O limiar da toxicidade neurológica da hiperbilirrubinémia não conjugada é desconhecido, sendo sugerida a manutenção de valores < 350 µmol/L <sup>(4)</sup>. No entanto, a monitorização «ideal» da encefalopatia provocada pela hiperbilirrubinémia, não foi ainda encontrada. Em crianças e adolescentes o electroencefalograma (EEG) parece ser mais sensível que os potenciais evocados na avaliação de lesões neurológicas <sup>(17)</sup>. Os EEG, efectuados anualmente na nossa criança, têm sido normais. Dada a invasividade da transplantação hepática, bem como a possibilidade do aparecimento de novas terapêuticas, nomeadamente a terapia genica já usada em ratos e a transplantação de hepatócitos já efectuada numa criança com Crigler-Najjar tipo I <sup>(18)</sup>, parece-nos justificar-se o recurso a terapêuticas médicas que o possam adiar ou eventualmente evitar.

#### Bibliografia

1. Crigler JF, Najjar VA. Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics* 1952; 10: 169-79.
2. Chowdhury JR, Wolkoff AW, Arias IM. Hereditary jaundice and disorders of bilirubin metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited diseases*. New York: McGraw-Hill, 1988: 1367-408.
3. Mowat A. *Liver Disorders in Childhood*. Oxford: Butterworth-Hainemann, 1994.
4. Van der Veere CN, Sinaasappel M, McDonagh AF, Rosenthal P, Labrune P, Odièvre M et al. Current therapy for Crigler-Najjar syndrome type I: report of a world registry. *Hepatology* 1996; 24: 311-5.
5. Van der Veere CN, Schoemaker B, Bakker C, Van der Meer R, Jansen PLM, Elferink RPJO. Influence of Dietary Calcium Phosphate on the Disposition of Bilirubin in Rats with Unconjugated Hyperbilirubinemia. *Hepatology* 1996; 24: 620-6.
6. Fevery J, Kotal P. Normal and disturbed bilirubin metabolism. In: Buts J-P, Sokal EM, eds. *Management of Digestive and Liver Disorders in Infants and Children*. 1st ed. Amsterdam: Elsevier, 1993: 501-16.
7. Arias IM. Chronic unconjugated hyperbilirubinemia without overt signs of hemolysis in adolescents and adults. *J Clin Invest* 1962; 41: 2233-45.
8. Sinaasappel M, Jansen PLM. The Differential Diagnosis of Crigler-Najjar Disease, Types I and II, by Bile Pigment Analysis. *Gastroenterology* 1991; 100: 783-9.
9. Fevery J, Blanckaert N, Heirwegh KPM, Preaux A-M, Berthelot P. Unconjugated bilirubin and an increased proportion of bilirubin monoconjugates in the bile of patients with Crigler-Najjar syndrome. *J Clin Invest* 1977; 60: 970-9.
10. O'Reilly C, Dixon R. Crigler-Najjar syndrome: treatment at home with phototherapy. *Scott Med J* 1988; 33: 335-6.
11. Mowat AP. Liver disorders in children: the indications for liver replacement in parenchymal and metabolic diseases. *Transplant Proc* 1987; 19: 3236-41.
12. Sokal EM, Silva ES, Hermans D, et al. Orthotopic liver transplantation for Crigler-Najjar type I disease in six children. *Transplantation* 1995; 60: 1095-8.
13. Whittington PF, Emond JC, Heffron T, Thistlethwaite JR. Orthotopic auxiliary liver transplantation for Crigler-Najjar syndrome type I. *Lancet* 1993; 342: 779-80.
14. Van der Veere CN, Jansen PLM, Sinaasappel M, et al. Oral Calcium Phosphate: A New Therapy for Crigler-Najjar Disease? *Gastroenterology* 1997; 112: 455-62.
15. Van der Veere CN, Schoemaker B, Van der Meer R, Groen AK, Jansen PLM, Oude Elferink RPJ. Rapid association of unconjugated bilirubin with amorphous calcium phosphate. *J Lipid Res* 1995; 36: 1697-707.
16. Kotal P, Van der Veere CN, Sinaasappel M, et al. Intestinal Excretion of Unconjugated Bilirubin in Man and Rats with Inherited Unconjugated Hyperbilirubinemia. *Pediatric Research* 1997; 42: 195-200.
17. Rubboli G, Ronchi F, Cecchi P, et al. A neurophysiological study in children and adolescents with Crigler-Najjar syndrome type I. *Neuropediatrics* 1997; 28: 281-6.
18. Jansen PL. Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 88-94.