

FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME CRIGLER-NAJJAR TIPO 1

Gabrielle Nunes Oliveira Santos¹ (Tema livre-UNIT/AI), e-mail:

gabrielle.nunes@souunit.com;

Laura Ellen Silva Bezerra¹ (Tema livre-UNIT/AI), e-mail: laura.esilva@souunit.com.br;

Luana Toledo Lima da Paixão¹ (Tema livre-UNIT/AI), e-mail:

luana.paixao@souunit.com.br;

Lucas Alves de Azevedo¹ (Tema livre-UNIT/AI), e-mail: lucas.alves0694@souunit.com.br;

Luis Gustavo Bezerra Lins¹ (Tema livre-UNIT/AI), e-mail:

luis.bezerra@souunit.com.br;

Sabrina Gomes de Oliveira² (orientador)

Centro Universitário Tiradentes¹Curso/Alagoas, AL.

2.00.00.00-6 - Ciências biológicas. 2.02.00.00-5 Genética 2.02.06.00-3 Mutagênese. 2.07.00.00-8 Fisiologia

RESUMO:

Introdução: A Doença Crigler-najjar tipo 1 é uma desordem hereditária rara do metabolismo de bilirrubina, onde a mesma se encontra em excesso. Essa síndrome é causada por diversas mutações de caráter homozigótico e heterozigótico. A atividade da bilirrubina uridina difosfato glucuronil transferase (UGT1A1) no fígado está ausente, consequentemente gerando uma hiperbilirrubinemia grave, persistente e não conjugada. Sua prevalência é desconhecida, visto que sua incidência anual estimada à nascença é de 1/1.000.000. **Objetivos:** Discutir os mecanismos fisiopatológicos da Síndrome Crigler-najjar tipo 1. **Metodologia:** Foi realizada uma pesquisa de caráter descritiva, por meio de análise da bibliografia disponível em artigos científicos pela plataforma PUBMED e em livros de patologia. **Discussão:** As hemácias, ao serem degradadas, liberam como subproduto o grupamento heme, que é convertido pela enzima heme oxigenase em biliverdina. Em seguida, há a redução em bilirrubina por meio da biliverdina redutase, onde essa bilirrubina é insolúvel no sangue e necessita da ligação com a albumina para acontecer o transporte até o fígado. A captação acontece por meio dos transportadores de membrana sinusoidais, e assim ocorrerá a conjugação com uma ou duas moléculas de ácido glicurônico pela bilirrubina uridina difosfato (UDP) glicuroniltransferase (UGT1A1) no retículo endoplasmático. A maior parte dos glicuronídeos de bilirrubina é desconjugada na luz intestinal pelas β -glicuronidases bacterianas. Os urobilinogênios são excretados nas fezes. Aproximadamente 20% dos urobilinogênios são reabsorvidos no íleo e no cólon, devolvidos ao fígado e reexcretados na bile. Uma pequena parte do urobilinogênio reabsorvido é excretada na urina. A síndrome de Crigler-Najjar tipo I é ocasionada por lesão genética ao locus da UGT1A1, inativando completamente esta enzima e, consequentemente, prejudicando o processo de conjugação com o ácido glucurônico e transporte de bilirrubina, constituindo a forma mais grave e rara de hiperbilirrubinemia não conjugada. Clinicamente ela ocorre em média nos três primeiros dias de vida e, caso não seja devidamente diagnosticada e tratada, pode complicar para encefalopatia bilirrubínica, Kernicterus. Esse excesso de BI apresenta-se com um quadro clínico de icterícia e, por ser uma molécula

lipossolúvel é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e gerar quadros graves de hipotonia, surdez, paralisia oculomotora e letargia, características clínicas de Kernicterus. Por ser um quadro de insuficiência total da enzima não há tratamentos eficientes, sendo uma síndrome que apresenta índices elevados de fatalidade, principalmente neonatal. Os critérios diagnósticos incluem: Bilirrubina sérica total entre 20 e 45 mg/dL, análise do DNA gênico, deficiência total da atividade de bilirrubina-glucuronosiltransferase hepática, ausência de bilirrubina direta na bile. **Conclusão:** A síndrome de Crigler-Najjar tipo I é uma doença hereditária autossômica rara que provoca um acúmulo de bilirrubina indireta sérica, pode cursar com Kernicterus e se não tratada pode ser fatal e, sendo assim, é indispensável um diagnóstico precoce.

Palavras-chave: Crigler-Najjar tipo I, Fisiopatologia, Hiperbilirrubinemia.

ABSTRACT:

Introduction: Crigler-najjar disease type 1 is a rare hereditary disorder of bilirubin metabolism, where it is found in excess. This syndrome is caused by several homozygous and heterozygous mutations. The activity of bilirubin uridine diphosphate glucuronil transferase (UGT1A1) in the liver is absent, consequently generating severe hyperbilirubinemia persistent and unconjugated. Its prevalence is unknown, since its estimated annual incidence at birth is 1/1,000,000. Objectives: To discuss the pathophysiological mechanisms of Crigler-najjar syndrome type 1. Methodology: A descriptive research was carried out, through analysis of the bibliography available in scientific articles by the platform PUBMED and pathology books. Discussion: Red blood blood deliveries, when degraded, release as a by-product the heme grouping, which is converted by the enzyme heme oxygenase into biliverdine. Then there is the reduction in bilirubin through biliverdine reductase, where that bilirubin is insoluble in the blood and requires bonding with albumin to happen transport to the liver. The uptake takes place through sinusoidal membrane transporters, and thus the conjugation with one or two molecules of glyccuronic acid will occur bilirubin uridine diphosphate (UDP) glycuroniltransferase (UGT1A1) in the endoplasmic reticulum. Most bilirubin glycabillionids are conjugated in the intestinal light by β -glicuronidases. Urobilinogens are excreted in the faeces. Approximately 20% of urobilinogens are reabsorbed into the ileum and colon, returned to the liver Urobilinogens are excreted in the faeces. A small part of the reabsorbed urobilinogen is excreted in the urine. Crigler-Najjar type I syndrome is caused by genetic damage to the UGT1A1 locus, completely inactivating this enzyme and, consequently, impairing the process of conjugation with glucuronic acid and bilirubin transport, constituting a more severe and rare form of non-hyperbilirubinemia. conjugated. Clinically, it occurs on average in the first three days of life and, if not properly diagnosed and treated, can complicate for bilirubin encephalopathy, Kernicterus. This excess of BI presents with a clinical picture of jaundice and, because it is a fat-soluble molecule, it is able to cross a blood-brain barrier and generate severe pictures of hypotonia, deafness, oculomotor paralysis and lethargy, clinical characteristics of Kernicterus. Since it is a condition of total enzyme insufficiency, there are no efficient treatments, and it is a syndrome that has high fatality rates, mainly neonatal. Diagnostic criteria include: Total serum bilirubin between 20 and 45 mg / dL, analysis of gene DNA, total deficiency of hepatic bilirubin-glucuronosyltransferase activity, A of direct bilirubin in bile. Conclusion: Crigler-Najjar

syndrome type I is a rare autosomal hereditary disease that causes an accumulation of indirect serum bilirubin, can develop with Kernicterus and, if left untreated, can be fatal and, therefore, an early diagnosis is essential.

Keywords: Crigler-Najjar type I, Pathophysiology, Hyperbilirubinemia

Referências/references:

BRASILEIRO FILHO, Geraldo. **Bogliolo patologia**. 9^oed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara

Koogan, 2016.

JASEN, P. **Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome**. *Eur J Pediatr* 158, S089 – S094 (1999). Disponível: <<https://doi.org/10.1007/PL00014330>> . Acesso em: 25/09/2020.

KADAKOL, A et al. **Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype**. *Hum Mutat.* 2000 Oct;16(4):297-306. Disponível: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11013440/>>. Acesso em: 25/09/2020.

KNUDSEN, Bach; EBESSEN, Finn. **Crigler-Najjar type 1 in children**. *Ugeskr Laeger.* 2013 Oct 14;175(42):2489-91. Danish. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24629116/>>. Acesso em: 25/09/20.

ROBBINS, S. L. CONTRAN, R. S. & KUMAR, V. **Patologia: Bases patológicas das doenças**. 9^oed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

WILSON, J H Paul et al. **Recommendations for pregnancies in patients with crigler-najjar syndrome**. *JIMD reports* vol. 7 (2013): 59-62. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23430496/>>. Acesso em: 25/09/20.

RADLOVIC, Nedeljko. **Hereditary hyperbilirubinemias**. *Srp Arh Celok Lek.* 2014 Mar-Apr;142(3-4):257-60. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24839786/>> . Acesso em: 25/09/2020.