

## ASOCIERE SINDROM GILBERT SI DEFICIT DE GLUCOZO 6 FOSFAT DEHIDROGENAZA- CAUZA DE HIPERBILIRUBINEMIE LA COPIL-

### INTERACTION BETWEEN GILBERT SYNDROME AND GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE DEFICIENCY-CAUSE OF HYPERBILIRUBINEMIA IN CHILD

Asist. univ. dr. *Daniela Vodă*

Facultatea de Medicină, Univ. Transilvania Braşov, Spitalul Clinic de Copii Braşov  
danavoda@yahoo.com

#### Abstract

We present a case of boy 2 years old, diagnosed initially with unconjugated hyperbilirubinemia after one episode of dehydration. After complete laboratory tests we detect glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency (class 2, WHO) and positive genetic test for Gilbert syndrome (heterozygotes UGT1A1). Association between Gilbert syndrome and G6PD deficiency represent a dose dependent genetic interaction crucial to hyperbilirubinemia.

**Key words:** hyperbilirubinemia, Gilbert syndrome, G6PD deficiency

#### Introducere

Cauzele de icter sclerotegumentar cu bilirubina indirectă crescută la copil sunt:

1. Creşterea producţiei de bilirubină indirectă: anemiile hemolitice congenitale (microsferocitoză ereditară, talasemia, anemia congenitală diseritropoietică, deficit de glucozo 6 fosfat dehidrogenaza, piruvatkinaza), anemii hemolitice dobândite (incompatibilitate ABO, Rh, anemii hemolitice autoimune, sindromul hemolitic uremic, anemii hemolitice postmedicamentoase), hematoame gigante
2. Afectarea captării hepatice a bilirubinei: insuficienţa cardiacă congestivă, şunturi portosistemice, medicamente (rifampicină)
3. Afectarea conjugării bilirubinei: sindromul Crigler-Najjar tip 1, 2, sindromul Gilbert (afectarea captării şi/sau a conjugării), hipotiroidism [1, 2]

#### Prezentare caz

Prezentăm cazul unui copil mic, în vârstă de 2 ani şi 3 luni, sex masculin, care se internează în compartimentul de gastroenterologie a Spitalului Clinic de Copii Braşov în 31.05.2010 pentru vărsături cu conţinut alimentar şi bilios, refuzul alimentaţiei, simptomatologie debutată brusc în cursul zilei internării. Din antecedentele heredocolaterale menţionăm mama 37 ani, cunoscută cu sindrom Gilbert, tatăl 40 ani, afirmativ sănătos. Din

antecedentele personale fiziologice reţinem că este primul copil, născut la 9 luni, naştere cezariană, cu greutatea la naştere 2940g, cu icter neonatal prelungit neinvestigat, alimentat natural 8 luni, diversificat corect, vaccinat şi vitaminizat conform schemei Ministerului Sănătăţii. În antecedentele personale patologice reţinem episoade repetate de boală diareică acută şi urticarie.

#### Examenul clinic la internare

G=13kg, afebril, stare generală mediocră, tegumente normal colorate, afebril, încercănat, buze uscate, pliu cutanat abdominal cu elasticitate diminuată, echilibrat cardiorespirator, abdomen suplu, depresibil, cu sensibilitate difuză la palpare, fără hepatosplenomegalie, faringe normal colorat, stare conştientă păstrată, fără semne de iritaţie meningeală, diureza prezentă.

*Investigaţii paraclinice la internare* (data 31 05.2010):

Hb = 13,4g/dl, Ht =33,1%, MCV=85,4fl, MCH=28,6pg, MCHC=33,5g/dl, L=18900/mm<sup>3</sup>, Limfocite = 11,8%, Neutrofile segmentate = 84%, Tr = 274000/mm<sup>3</sup>, CRP=0,43mg%, glicemie=103mg%, uree=44mg%, Na=142mmol/l, K=4,6 mmol/l, Ca=9,7mg%, TGO=39 U/l, TGP=20U/l, examen urina normal.

A primit *tratament* cu perfuzie de reechilibrare hidroelectrolitică, Metoclopramid iv, cu evoluţie favorabilă, cu ameliorarea stării generale, fără pierderi digestive.

Se externează la o zi de la internare (01.06.2010) contrar avizului medical. Revine în serviciul UPU în seara zilei de 01.06. 2010 pentru apariția unui *icter sclerotegumentar* și se internează în compartimentul hematologie.

*Investigatiile paraclinice la reinternare (01.06.2010):* Hb = 9,6 g/dl (indici eritrocitari normali), Ht =29%, L=5000/mm<sup>3</sup>, Limfocite = 52%, Neutrofile segmentate = 34,6%, Tr = 237000/mm<sup>3</sup>, frotiu sangvin: anizocitoza, anizocromie moderată, poikilocitoza ușoară, reticulocite=1,8%, sideremie =50 microg/dl, %, CRP=0,63mg%, uree=20mg%, creatinina=0,5 mg%, Na=143 mmol/l, K=3,9 mmol/l, proteine totale=7,6g%, TGO=20 U/l, TGP=40U/l, LDH=552 U/l, Bilirubina totală=8,55 mg%, Bilirubina indirectă=7,78 mg%, bilirubina directă=0,77mg%, test Coombs negativ, examen de urină: pigmenți biliari absenți, UBG absent, ecografia abdominală: ficat, colecist, CBP, pancreas, splină de aspect normal. Investigatiile de laborator efectuate în data de 02.06.2010 au evidențiat Hb=11g%, creșterea valorilor LDH=825 U/l, bilirubina totală=7,7mg%, bilirubina indirectă=7mg%.

### Diagnostic de etapă

Icter cu bilirubină indirectă, sindrom Gilbert în observație (mama cu sindrom Gilbert), Anemie hemolitică congenitală (anemie normocromă, normocitară, regenerativă, bilirubina indirectă crescută, LDH crescută, testul Coombs negativ exclude anemia hemolitică autoimună). S-a luat în discuție și sindromul Crigler-Najjar tip 2 care este o boală genetică cu transmitere AD cu reducerea activității glucuronosil transferazei (UDP-GT), cu debutul icterului în perioada neonatală. Asemănarea cu sindromul Gilbert precum și existența în unele familii a ambelor sindroame sunt argumente în favoarea opiniei după care cele 2 sindroame ar trebui unificate.

S-a inițiat tratament cu Fenobarbital 3 mg/kg/zi, cu remisia progresivă a icterului. La 2 zile de la internare (04.06.2010) Bilirubina totală=2,59mg/dl, Bilirubina indirectă=1,92mg%.

**Reinternare în 22.06.2010 pentru bilanț clinico-biologic.**

Examenul obiectiv normal (tegumente normale colorate fără icter, fără hepatosplenomegalie); HLG: Leucocite=14540/mm<sup>3</sup>,

Hb=13.2g/dl, Tr=330000/mm<sup>3</sup>, Htc=41.1%, Frotiu sg: anizocitoza, hipocromie moderată, transaminaze normale, bilirubină normală, electroforeza hemoglobinei normală.

S-a determinat hemoglobina și bilirubina ambilor părinți care au fost normale. De asemenea s-au efectuat piruvat-kinaza eritrocitară =11.5 U/g Hb (V.N. 5.3-17.3), (metoda fotometrică), Glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza <0.8U/g Hb (V.N. 7,2-10.5) (metoda enzimatică). S-a efectuat testare genetică pentru sindromul Gilbert (având în vedere suspiciunea de la internarea anterioară); s-a depistat o inserție de tip heterozigot în regiunea promotor a genei UGT1A1 corespunzătoare genotipului TA 6/7; aceasta este o constelație genotipică relativ comună caracterizată printr-un grad scăzut și recurent de hiperbilirubinemie.

### Diagnostic final:

1. *Sindrom Gilbert*
2. *Deficit de Glucozo 6 fosfat dehidrogenaza*

### Diagnosticul diferențial:

*Anemiile hemolitice congenitale:* prin defect de membrană eritocitară (sferocitoză, eliptocitoză, stomatocitoză, acantocitoză), prin defecte ale hemoglobinei, cantitative (alfa, beta talasemia), calitative (siclemia, hemoglobine instabile, hemoglobinopatii cu afinitate anormală pentru oxigen), prin deficite enzimatic (deficit de piruvatkinaza, deficit de G6PDH)

*Anemii hemolitice dobândite:* imune (anemia hemolitică autoimună, sindromul Evans), anemii hemolitice neimune (factori fizici, chimici, factori infecțioși), anemii hemolitice microangiopatice (sindromul hemolitic uremic).

### Recomandări la externare:

1. Alimentație corespunzătoare vârstei
2. Nu se vor administra Biseptol, Nitrofurantoin, Cloramfenicol, chinolone (medicamente cu risc definit de hemoliza)
3. Evitarea administrării de Paracetamol, Aspirină, Algocalmin, Furazolidon (risc posibil de hemoliza)
4. Evitarea infecțiilor intercurente și a deshidratării.

5. Control clinicobiologic peste o lună sau la reapariția icterului.

### Discuții

Deficitul de G6PDH se transmite X – linkat; gena a fost localizată pe cromozomul Xq28, existând la ora actuală peste 300 variante, rezultate din mutații punctiforme sporadice sau pleiomorfe. Deficitul de G6PDH este cea mai frecventă enzimopatie eritrocitară și una din cele mai frecvente hemopatii de pe glob, cu o prevalență de 3-5%. [3] Clasificarea OMS a variantelor genetice de G6-PD:

Clasa 1: deficiența severă asociată cu anemie hemolitică cronică nesferocitară

Clasa 2: deficiența severă, activitatea G6PD este mai mică de 10% din cea normală; există un risc semnificativ pentru o anemie hemolitică acută

Clasa 3: deficiența moderată, activitatea G6PD reprezintă 10 – 60% din cea normală; există un risc de anemie hemolitică acută

Clasa 4: deficiența ușoară, activitatea G6PD este aproape de normal (60-100%); pacienții sunt asimptomatici

Clasa 5: activitatea G6PD crescută fără implicații clinice.

Valorile extrem de scăzute ale activității G-6-PD corespund clasei II OMS. Pacienții prezintă risc crescut de hemoliză acută după administrarea unor medicamente (antimalarice, sulfonamide, acid acetilsalicilic, fenacetina, sulfatiiazide), infecții și acidoza. [4]

Manifestările clinice sunt:

1. Hemoliza acuta
2. Icterul neonatal
3. Anemia hemolitica cronica.

În hemoliza acută parametrii clinici și hematologici sunt aparent normali tot timpul, hemoliza acută fiind declanșată de ingestia de medicamente oxidante, vicia flava (bobul), infecții (pneumococice, virale), hipoglicemie, ceto-acidoza, transfuzie de sânge. Medicamentele cu proprietăți oxidante sunt sulfonamide, biseptol, acid nalidixic, cloramfenicol, nitrofurantoin, antimalarice, albastru de metilen, acid acetilsalicilic. La câteva ore după administrarea agentului declanșator, copilul prezintă febră, agitație, vărsături, dureri abdominale, diaree; culoarea urinei se modifică în roșu închis în hemoliza intravasculară având un aspect caracteristic roșu-cireșiu; apare hepatosplenomegalie. Chiar

dacă se continuă administrarea agentului declanșator hemoliza nu mai continuă, atacurile sunt autolimitate, eritrocitele tinere având valori crescute ale enzimei. Modificările de laborator sunt: anemie normocromă, normocitară, frotiu sangvin cu anizocitoza, policromatofilie, sferocite, poikilocitoza, eritrocite care conțin corpi Heinz, reticulocitoză importantă (30%), hiperbilirubinemie indirectă, haptoglobină redusă (marker al hemolizei intravasculare), leucocite moderat crescute. [5,6]

Icterul neonatal apare în a 2-3 zi de la naștere, poate fi sever, cu hiperbilirubinemie indirectă mult crescută, cu riscul de icter nuclear. La aceștia se consideră în mod eronat că icterul este rezultatul hemolizei. Tratamentul constă în fototerapie, fenobarbital, exsanguinotransfuzie dacă bilirubina >20mg%. [5,6]

Anemia hemolitică nonsferocitară cronică se întâlnește la clasa 1 a OMS, severitatea hemolizei fiind variabilă. Pacienții sunt aproape totdeauna de sex masculin și prezintă icter. Anemia este normocromă, macrocitară hiperregenerativă și poate varia de la ușoară până la necesitatea transfuziei de sânge. Tratamentul constă în administrare de acid folic și vitamina E, monitorizare hematologică. Pacienții cu anemie severă necesită transfuzii. [5, 6]

Asocierea sindromului Gilbert cu deficitul de G6PDH reprezintă o interacțiune genetică crucială în hiperbilirubinemia neonatală.

Patogenia icterului este controversată. Unii susțin că scăderea eliminării hepatice a bilirubinei este cauza icterului, alții susțin că hemoliza ar fi cauza și nu este nevoie să invoce implicarea ficatului (mecanismul de conjugare al bilirubinei fiind imatur la nou-născut în mod normal). În unele cazuri creșterea bilirubinei este în mod clar rezultatul unor crize hemolitice ca răspuns la triggeri identificabili, cu toate acestea icterul apare și când agenții declanșatori nu sunt prezenți. Studiile producției de bilirubină, reflectată de nivelul de carboxihemoglobina din sânge au arătat o rată de creștere semnificativă a hemolizei la nou-născuții cu deficit de G 6-PD față de control. Chiar dacă nivelul bilirubinei la nou-născuții cu deficit de G6-PD este crescut, hiperbilirubinemia se dezvoltă numai într-o anumită măsură, iar prezența sau absența icterului nu este legată

de severitatea hemolizei. Din această cauză scăderea eliminării bilirubinei a fost suspectată a fi un factor cheie în patogeneza icterului. Un astfel de factor a fost considerat sindromul Gilbert, care este o boală benignă cu scăderea bilirubinei conjugate și creșterea bilirubinei neconjugate, datorită scăderii activității enzimei uridindifosfoglucuronat glucuronosiltransferaza (UDPGT1).[7]

S-a suspectat ca nou-născuții cu deficit G6 PD care dezvoltă hiperbilirubinemie au gena pentru sindromul Gilbert. Scopul unui studiu a fost de a determina dacă sindromul Gilbert crește incidența hiperbilirubinemiei la cei cu deficit de G6PD. S-a analizat ADN-ul la nou-născuții la termen pentru polimorfismul UDPGT1 (normal homozigot, heterozigot, variant homozigot) și deficitul de G6PDH. Dintre cei cu genotip UDPGT1 normal homozigot, incidența hiperbilirubinemiei a fost similară la cei cu deficit de G6PD și control (9,7%, 9.9%). În schimb nou-născuții cu deficit de G6PD și genotip UDPGT1 heterozigot sau homozigot variant au avut incidența mai mare a hiperbilirubinemiei decât la grupul de control. (heterozigoți 31,6%, control 6.7%, homozigot variant 50%, control 14%). În schimb la copii fără deficit de G6PDH polimorfismul UDPGT1 nu a avut nici un efect semnificativ (heterozigoți 6,7%, homozigot variant 14,7%).[8]

### Concluzii

Am prezentat cazul unui copil de 2 ani și 3 luni, cu icter prelungit în perioada neonatală, neinvestigat, care s-a internat pentru apariția unui icter sclerotegumentar cu bilirubina indirectă, precedat de un sindrom de deshidratare acută prin vărsături. Investigațiile de laborator au evidențiat deficit de G6PD (clasa 2 OMS) și test genetic pozitiv pentru sindrom Gilbert (heterozigot UGT1A1). Sindromul de deshidratare acută a declanșat hemoliza acută în cadrul deficitului de G6PD, iar asocierea cu sindromul Gilbert a determinat creșterea semnificativă a bilirubinei indirecte.

### Bibliografie selectivă:

1. Fretzayas A, Moustaki M, Liapi O, Karpathios T, Gilbert syndrome, *Eur J Pediatr*, Dec 9, 2011
2. ServedioV, Apolito M, Maiorano N, Minuti B, Torriceli F, Ronchi F, Spectrum of UGT1A1 mutations in Crigler Najjar syndrom patients: identification of twelve novel alleles and genotype-phenotype correlation, *Hum Mutat*, Mar 2005;25(3):325
3. Iranpour R, Hashemipour M, Talaei SM, Soroshnia M, Amini A, Newborn creening for G6PD deficiency in Isfhan, Iran: a quantitative assay, *J Med Screen* 2008; 15:62-64
4. Farhud DD, Yazdanpanah L, Glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency, *Iranian J Publ Health*, vol 37, no 4, 2008, 1-18
5. Prchal J, Gregg X, Red cell enzymes, *Hematology 2005*, 19-25
6. Beutler E, Glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective, *Blood*, 2008; 111:16-24
7. Ergin H, Bican M, Atalay O, A causal relationship between UDP-glucuronosyltransferase 1A1 promoter polymorfism and idiopathic hyperbilirubinemia in Turkish newborns, *The Turkish Journal of Pediatrics*, 2010, 52: 28-34
8. Kaplan M, Renbaum P, Levy-Lahad E, Hammerman C, Lahad A, Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A dose dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia, *Proc. Natl.Acad. Sci USA*, vol. 94, october 1997, 12128-12131