

## Bölüm 4

# KONJENİTAL DEFEKTLERE BAĞLI SARILIK (GİLBERT SENDROMU VE CRİGLER NAJAR SENDROMU)

Tuba ERÜRKER ÖZTÜRK<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Bilirubin metabolizması karaciğerde 4 aşamada gerçekleşir. Plazma bilirubinun yaklaşık %96'sını unkonjuge bilirubin oluşturmaktadır. Hepatositlerce dolaşımdan alınan indirekt bilirubin hücre içinde depolanır ve bir kısmı glukuronik asit ile konjugasyona uğratarak biliyer yolla dışarı atılır. Bu aşamalarından herhangi birinde meydana gelen bir aksaklık bilirubin yüksekliği ile sonuçlanır. Unkonjuge bilirubin yüksekliğinin en sık nedenleri sırasıyla bilirubinun hemoliz gibi nedenlerle fazla üretimi, Gilbert sendromu ve neonatal sarılıktır. Diğer bir unkonjuge hiperbilirübünemi nedeni ise daha nadir görülen kalıtsal hastalık Crigler-Najjar sendromu tip 1 ve II'dir.

### Gilbert sendromu

Gilbert sendromu (Meulengracht hastalığı) en sık saptanan otozomal geçişli, kalıtsal bilirubin glukoronidasyon bozukluğudur. Konstitüsyonel hepatik disfonksiyon ya da ailesel nonhemolitik sarılık olarak da adlandırılan benign bir hastalıktır (1). Dehidratasyon, açlık, enfeksiyonlar gibi durumlarla tetiklenen tekrarlayan sarılık atakları ile karakterizedir (2). Hastaların çoğu asemptomatiktir. Genetik tanı testleri olsa da çoğunlukla diğer unkonjuge hiperbilirübünemi nedenleri dışlanarak hastalık doğrulanır. Özellikli bir tedavisi yoktur. Ancak bazı ilaçların toksisitesi artabilceğinden bu ilaçları kullanırken dikkatli olunmalıdır (irrinotekan,vb.).

Prevelansı topluma göre farklılık göstermekle birlikte %4-16 sıklığında görülür (3-11). Hastalık tipik olarak bilirubin metabolizmasını etkileyen cinsiyet steroid konsantrasyonunun değiştiği adolesan dönemde ortaya çıkar (12). Erkekler-

<sup>1</sup> Uzman doktor, Denizli Devlet Hastanesi Gastroenteroloji, drozturktuba@gmail.com

hastalığıdır. Ancak Crigler najjar tip 2'in erişkin dönemde de ortaya çıkabileceği unutmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Gilbert A, Lereboullet P. La cholamae simple familiale. *Sem Med* 1901; 21:241.
2. Fretzayas A, Moustaki M, Liapi O, et al. Gilbert syndrome. *Eur J Pediatr* 2012; 171:11.
3. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333:1171.
4. Borlak J, Thum T, Landt O, et al. Molecular diagnosis of a familial nonhemolytic hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) in healthy subjects. *Hepatology* 2000; 32:792.
5. Sieg A, Arab L, Schlierf G, et al. [Prevalence of Gilbert's syndrome in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112:1206.
6. Monaghan G, Ryan M, Seddon R, et al. Genetic variation in bilirubin UPD-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996; 347:578.
7. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:8170.
8. Biondi ML, Turri O, Dilillo D, et al. Contribution of the TATA-box genotype (Gilbert syndrome) to serum bilirubin concentrations in the Italian population. *Clin Chem* 1999; 45:897.
9. Lampe JW, Bigler J, Horner NK, et al. UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A1\*28 and UGT1A6\*2) polymorphisms in Caucasians and Asians: relationships to serum bilirubin concentrations. *Pharmacogenetics* 1999; 9:341.
10. Raijmakers MT, Jansen PL, Steegers EA, et al. Association of human liver bilirubin UDP-glucuronosyltransferase activity with a polymorphism in the promoter region of the UGT1A1 gene. *J Hepatol* 2000; 33:348.
11. Roy-Chowdhury N, Deocharan B, Bejjanki HR, et al. Presence of the genetic marker for Gilbert syndrome is associated with increased level and duration of neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2002; 91:100.
12. Muraca M, Fevery J. Influence of sex and sex steroids on bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase activity of rat liver. *Gastroenterology* 1984; 87:308.
13. Felsher BF, Rickard D, Redeker AG. The reciprocal relation between caloric intake and the degree of hyperbilirubinemia in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1970; 283:170.
14. Barrett PV. Hyperbilirubinemia of fasting. *JAMA* 1971; 217:1349.
15. Gollan JL, Bateman C, Billing BH. Effect of dietary composition on the unconjugated hyperbilirubinaemia of Gilbert's syndrome. *Gut* 1976; 17:335.
16. Sagild U, Dalgaard OZ, Ttgstrup N. Constitutional hyperbilirubinemia with unconjugated bilirubin in the serum and lipochrome-like pigment granules in the liver. *Ann Intern Med* 1962; 56:308.
17. Iyer L, King CD, Whittington PF, et al. Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. *J Clin Invest* 1998; 101:847.
18. Burchell B, Soars M, Monaghan G, et al. Drug-mediated toxicity caused by genetic deficiency of UDP-glucuronosyltransferases. *Toxicol Lett* 2000; 112-113:333.
19. Lankisch TO, Moebius U, Wehmeier M, et al. Gilbert's disease and atazanavir: from phenotype to UDP-glucuronosyltransferase haplotype. *Hepatology* 2006; 44:1324.
20. Deterding K, Grüngreif K, Lankisch TO, et al. Gilbert's syndrome and antiviral therapy of hepatitis C. *Ann Hepatol* 2009; 8:246.
21. Xu CF, Reck BH, Xue Z, et al. Pazopanib-induced hyperbilirubinemia is associated with Gilbert's syndrome UGT1A1 polymorphism. *Br J Cancer* 2010; 102:1371.
22. del Giudice EM, Perrotta S, Nobili B, et al. Coinheritance of Gilbert syndrome increases the risk

- for developing gallstones in patients with hereditary spherocytosis. *Blood* 1999; 94:2259.
23. Origa R, Galanello R, Perseu L, et al. Cholelithiasis in thalassemia major. *Eur J Haematol* 2009; 82:22.
  24. Haverfield EV, McKenzie CA, Forrester T, et al. UGT1A1 variation and gallstone formation in sickle cell disease. *Blood* 2005; 105:968.
  25. CRIGLER JF Jr, NAJJAR VA. Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics* 1952; 10:169.
  26. Kadakol A, Ghosh SS, Sappal BS, et al. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype. *Hum Mutat* 2000; 16:297.
  27. Maruo Y, Verma IC, Matsui K, et al. Conformational change of UGT1A1 by a novel missense mutation (p.L131P) causing Crigler-Najjar syndrome type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46:308.
  28. Sneitz N, Bakker CT, de Knecht RJ, et al. Crigler-Najjar syndrome in The Netherlands: identification of four novel UGT1A1 alleles, genotype-phenotype correlation, and functional analysis of 10 missense mutants. *Hum Mutat* 2010; 31:52.
  29. Blaschke TF, Berk PD, Scharschmidt BF, et al. Crigler-Najjar syndrome: an unusual course with development of neurologic damage at age eighteen. *Pediatr Res* 1974; 8:573.
  30. Arias IM, Gartner LM, Cohen M, et al. Chronic nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinemia with glucuronyl transferase deficiency. Clinical, biochemical, pharmacologic and genetic evidence for heterogeneity. *Am J Med* 1969; 47:395.
  31. van der Veere CN, Sinaasappel M, McDonagh AF, et al. Current therapy for Crigler-Najjar syndrome type 1: report of a world registry. *Hepatology* 1996; 24:311.
  32. Sokal EM, Silva ES, Hermans D, et al. Orthotopic liver transplantation for Crigler-Najjar type I disease in six children. *Transplantation* 1995; 60:1095.
  33. Gordon ER, Shaffer EA, Sass-Kortsak A. Bilirubin secretion and conjugation in the Crigler-Najjar syndrome type II. *Gastroenterology* 1976; 70:761.