


## :: Sindrome di Crigler-Najjar, tipo 1

 Queste raccomandazioni, tratte dalla versione francese pubblicata nel 2012, sono state adattate da Orphanet-Italia in collaborazione con la Dr.ssa Francesca Clementina Radio – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.

### Sinonimi:

Deficit di bilirubina uridina-difosfato glucuronosiltransferasi, deficit di bilirubina-UGT tipo 1, iperbilirubinemia non coniugata ereditaria tipo 1, iperbilirubinemia non coniugata familiare tipo 1

### Definizione:

La sindrome di Crigler-Najjar tipo 1 è un raro difetto ereditario del metabolismo della bilirubina. Esordisce alla nascita con ittero precoce e intenso dovuto alla bilirubina non coniugata. La trasmissione è autosomica recessiva. La sindrome è dovuta al deficit completo della bilirubina uridina-fosfato glucuronosiltrasferasi tipo 1 (UGT1A1). Diversamente da quanto avviene per la sindrome di Crigler-Najjar tipo 2, il trattamento con il fenobarbital, che ha un effetto induttore, è efficace,. Il rischio di sviluppare ittero nucleare e complicanze neurologiche significative si presenta a qualsiasi età e giustifica il trattamento quotidiano con fototerapia per almeno 10-12 ore al giorno. Attualmente, l'unico trattamento risolutivo è il trapianto di fegato.

### Ulteriori informazioni:

[Consulta la scheda di Orphanet](#)

Menu	
<b>Raccomandazioni per la presa in carico pre-ospedaliera</b>	<b>Raccomandazioni per le emergenze ospedaliere</b>
<a href="#">Sinonimi</a> <a href="#">Meccanismi</a> <a href="#">Rischi particolari in situazioni di urgenza</a> <a href="#">Terapie a lungo termine prescritte di frequente</a> <a href="#">Insidie</a> <a href="#">Caratteristiche della presa in carico medica pre-ospedaliera</a> <a href="#">Orientamento</a> <a href="#">Ulteriori informazioni</a>	<a href="#">Problematiche in caso di urgenza</a> <a href="#">Raccomandazioni in caso di urgenza</a> <a href="#">Orientamento</a> <a href="#">Interazioni farmacologiche</a> <a href="#">Precauzioni per l'anestesia</a> <a href="#">Misure terapeutiche complementari e ricovero</a> <a href="#">Donazione di organi</a> <a href="#">Numeri in caso di urgenza</a> <a href="#">Appendice</a> <a href="#">Riferimenti bibliografici</a>

# Raccomandazioni per la presa in carico pre-ospedaliera

## Informazioni per il paziente affetto dalla sindrome di Crigler-Najjar tipo 1

### Sinonimi

- ▶ deficit di bilirubina uridina-difosfato glucuronosiltransferasi tipo 1, deficit di UGT tipo 1, deficit di bilirubina-UGT tipo 1, iperbilirubinemia non coniugata ereditaria tipo 1, iperbilirubinemia non coniugata familiare tipo 1

### Meccanismi

- ▶ Deficit ereditario completo di un enzima epatico che causa l'aumento significativo dei valori di bilirubina non coniugata nel sangue

### Rischi particolari in situazioni di urgenza

- ▶ neurotossicità (ipertonica extrapiramidale, opistotono) associata a esarcebbazione dell'ittero
- ▶ crisi provocate da digiuno, infezioni, stress

### Terapie a lungo termine prescritte di frequente

- ▶ fototerapia quotidiana
- ▶ trapianto epatico risolutivo

### Insidie



- controindicazioni farmacologiche: salicilati, acetazolamide, aminofillina, alcuni antibiotici
- prestare attenzione al quadro neurologico che può celare segni clinici rivelatori dei fattori scatenanti (di tipo infettivo, gastrointestinale, ecc.)

### Caratteristiche della presa in carico medica pre-ospedaliera

- ▶ durante il trasporto, il paziente deve portare con sé il proprio dispositivo per la fototerapia e continuare il trattamento: posizionare il dispositivo a 20 cm massimo dalla cute, almeno sul 40% della superficie cutanea, possibilmente usando dei riflettori (specchio, fogli di alluminio)
- ▶ iperidratazione, mantenimento della normoglicemia
- ▶ infusione endovenosa di albumina 1g/kg (1g d'albumina capta 8 mg di bilirubina), quando disponibile
- ▶ 30 mg/kg/die di carbonato di calcio per os
- ▶ valutazione dell'ipercapnia e dell'acidosi
- ▶ trattamento della febbre correlata (fattore scatenante)

### Orientamento

- ▶ se la situazione è critica: rianimazione o servizio di nefrologia pediatrica per la plasmateresi
- ▶ o dirigersi verso il pronto soccorso più vicino al domicilio

### Ulteriori informazioni

- ▶ [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

# Raccomandazioni per le emergenze ospedaliere

## Problematiche in caso di urgenza

- ▶ **Picchi di iperbilirubinemia non coniugata** che possono causare, a qualsiasi età, lesioni cerebrali (ittero nucleare), responsabili di sequele potenzialmente gravi
  - Fattori scatenanti dei picchi di iperbilirubinemia non coniugata:
    - digiuno
    - infezioni
    - episodi di stress
  - I genitori dei bambini affetti devono essere informati e formati affinché, in tali situazioni di rischio, siano in grado di aumentare sistematicamente, in modo preventivo, la durata quotidiana della fototerapia

## Raccomandazioni in caso di urgenza

- ▶ **Misure diagnostiche di urgenza**
  - Riconoscere tempestivamente l'esacerbazione dell'ittero cutaneo-mucoso:
    - l'osservazione clinica dell'intensità dell'ittero non è sufficientemente affidabile
    - l'utilizzo del bilirubinometro transcutaneo (ciascun bambino, in genere, ne ha uno in dotazione presso il domicilio) può essere utile in attesa dei risultati delle analisi del sangue
    - dosaggio della bilirubinemia e dell'albuminemia
    - calcolo del rapporto molare bilirubina-albumina:  
La bilirubinemia viene confrontata con l'albuminemia, tenendo in considerazione per entrambe l'unità di misura  $\mu\text{mol/L}$  (fattore di conversione dell'albuminemia;  $1\text{g/L} = 14,49 \mu\text{mol/L}$ ).
  - **Identificare i segni neurologici** (criteri di gravità) associati alla neurotossicità causata dalla bilirubina:
    - comparsa dell'opistotono
    - segni di ipertonìa extrapiramidale
  - Identificare i segni clinici associati ai fattori scatenanti dei picchi di iperbilirubinemia non coniugata:
    - segni infettivi
    - disturbi gastrointestinali
- ▶ **Misure terapeutiche immediate**
  - Fototerapia continua
    - iniziata presso il domicilio e continuata durante il trasporto, presso il pronto soccorso e durante il ricovero
    - preferibilmente con il dispositivo che ha in dotazione il paziente (che è più adatto alla sua altezza e corporatura) o, in assenza, con più dispositivi per neonati
    - posizionare le lampade al massimo a 20 cm dalla cute
    - deve essere esposta alla luce blu almeno il 40% della superficie cutanea
    - se possibile, posizionare intorno al paziente dei riflettori (specchio, fogli di alluminio), per intensificare la fototerapia
- ▶ In caso di **rapporto molare bilirubina-albumina > 0,7**
  - Infusione di albumina:
    - 1g/kg
    - analisi del sangue 12 h dopo e ripetizione dell'infusione di albumina, se la bilirubina/albumina resta > 0,7
    - a titolo indicativo, 1 g d'albumina capta approssimativamente 8 mg di bilirubina
  - evitare i farmaci che possono alterare il legame albumina-bilirubina (vedi [appendice](#))
  - ottimizzare l'eliminazione urinaria della fotobilirubina e l'eliminazione epatica e intestinale della lumirubina:
    - **acido ursodesossicolico**, 15-30 mg/kg/die per os
    - **carbonato di calcio** per os: 25-30 mg/kg/die (adulto) o 40-65 mg/kg/die (bambino)
    - **nutrizione enterale** costante con integrazione di **lipidi** (non aggiungere lipidi e aminoacidi per via parenterale)

- **infusione di glucosio** per mantenere stabile la normoglicemia (con una diminuzione della produzione endogena di bilirubina) e un'idratazione sufficiente a mantenere la diuresi > 4 mL/kg/die.

Il tasso di perfusione fa riferimento ai seguenti valori:

- 7 mg/kg/min di glucosio nel bambino e nell'adulto
- 10 mg/kg/min nel lattante

- identificare l'eventuale presenza di ipercapnia o acidosi

- trattare la febbre

- ▶ In una situazione estrema di **iperbilirubinemia non coniugata significativa** con un **rapporto bilirubina-albumina >1**:

- **ricorrere alla plasmateresi**: in situazioni di questo tipo, questa tecnica si è dimostrata efficace in tempi rapidi

## Orientamento

- ▶ Dove?

- Se si ricorre alla plasmateresi: rianimazione pediatrica, nefrologia pediatrica
- Altrimenti, rivolgersi a un centro esperto o di riferimento per le malattie metaboliche per la presa in carico dell'urgenza

## Interazioni farmacologiche

- ▶ Vedi [appendice](#)

## Precauzioni per l'anestesia

- ▶ Le controindicazioni e le precauzioni per l'utilizzo di alcuni farmaci sono disponibili nell'[appendice](#).
- ▶ Nella fase preoperatoria, aumentare preventivamente la fototerapia, poiché digiuno, stress ed eventuali emorragie sono fattori che possono provocare l'aumento della bilirubina non coniugata.

## Misure terapeutiche complementari e ricovero

- ▶ **Continuare la fototerapia**

- Preferibilmente con il dispositivo del paziente
- Altrimenti:
  - con un dispositivo adatto alla sua corporatura
  - o con più dispositivi per neonati per coprire la superficie più estesa possibile

- ▶ **Ottimizzare il riscaldamento e la climatizzazione della camera** (il malato è nudo quando si sottopone alla fototerapia). Il paziente può gradire una semplice borsa dell'acqua calda per riscaldarsi, in particolare all'inizio dell'esposizione alla fototerapia.

- ▶ Mantenere un buono stato di idratazione

- ▶ Non restare troppo a lungo a digiuno

## Donazione di organi

Allo stato attuale delle conoscenze, la donazione di alcuni organi e tessuti può essere possibile valutando caso per caso. Per maggiori informazioni, rivolgersi al Centro nazionale per i trapianti.

- ▶ **Rischio di trasmissione della malattia**: nessun rischio di trasmissione della malattia mediante la donazione di organi e/o tessuti.

- ▶ **Donazione di organi**:

- Previa valutazione clinica e paraclinica del donatore e degli organi, non vi è nessuna controindicazione alla donazione di cuore, polmoni, reni, pancreas e intestino.
- **A causa della patogenesi della malattia, il fegato non può essere trapiantato.**

- ▶ **Donazione di tessuti**:

- Previa valutazione clinica e paraclinica, non vi è nessuna controindicazione alla donazione e al trapianto di tessuti: cornea, valvole cardiache, cute, tessuto osseo.

## **Numeri in caso di urgenza**

Centri di Riferimento/Presidi, a livello regionale e nazionale, accreditati dal Ministero della Salute per la presa in carico della sindrome di Crigler-Najjar tipo 1: dati disponibili su Orphanet

## Appendice

La somministrazione di farmaci durante il decorso della malattia di Crigler-Najjar tipo 1 (elenco non esaustivo stabilito a partire dalla pubblicazione Strauss KA *et al. Eur J Pediatr* 2006, 165 : 306-19).

Prodotti	Utilizzo	Prodotti	Utilizzo
<b>Antipiretici, antinfiammatori</b>		<b>Farmaci cardiovascolari</b>	
paracetamolo	autorizzato	atropina	autorizzato
salicilati	vietato	digossina	autorizzato
desametasone	autorizzato	dobutamina	autorizzato
prednisolone	autorizzato	dopamina	autorizzato
ibuprofene	da valutare*	propranololo	autorizzato
indometacina	non documentato	<b>Diuretici</b>	
<b>Antibiotici, antivirali</b>		acetazolamide	vietato
aciclovir	autorizzato	furosemide	da valutare*
amoxicillina	da valutare*	mannitolo	autorizzato
ampicillina	da valutare*	spironolattone	autorizzato
amoxicillina/acido clavulanico	da valutare*	<b>Farmaci "neuroattivi"</b>	
amfotericina B	autorizzato	aminofillina	vietato
cefixima	non documentato	carbamazepina	autorizzato
cefoperazone	vietato	idrato di cloralio	autorizzato
cefotaxima	da valutare*	codeina	autorizzato
ceftazidima	autorizzato	diazepam	autorizzato
ceftriaxone	vietato	fentanil	autorizzato
ciprofloxacina	autorizzato	anestetici da inalazione	autorizzato
claritromicina	non documentato	ketamina	autorizzato
eritromicina	autorizzato	midazolam	autorizzato
eritromicina/sulfafurazolo	vietato	morfina	autorizzato
gentamicina	autorizzato	naloxone	autorizzato
imipenem	autorizzato	fenobarbital	autorizzato
isoniazide	autorizzato	acido valproico	da valutare*
metronidazolo	autorizzato	<b>Vari</b>	
benzilpenicillina (penicillina G)	autorizzato	benzoato di sodio	autorizzato
fenossimetilpenicillina (penicillina V)	vietato	bicarbonato	autorizzato
rifampicina	non documentato	cloruro di calcio	autorizzato
sulfisoxazolo	vietato	calcio gluconato	autorizzato
sulfametossazolo	vietato	eparina	autorizzato
sulfasalazina	vietato		
trimetoprim/sulfametossazolo	vietato		

\*In relazione al dosaggio e alle interazioni farmacologiche

## Riferimenti bibliografici

- ▶ Strauss KA, Robinson DL, Vreman HJ, Puffenberger EG, Hart G, Morton DH: **Management of hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus in 20 patients with Crigler Najjar disease.** *Eur J Pediatr* 2006, 165: 306-19.
- ▶ Robards C, Brull SJ: **The anesthetic implications of Crigler-Najjar syndrome.** *Anesth Analg* 2007, 104: 435-6.
- ▶ van der Veere CN, Sinaasappel M, McDonagh AF, Rosenthal P, Labrune P, Odièvre M, Fevery J, Otte JB, McClean P, Bürk G, Masakowski V, Sperl W, Mowat AP, Vergani GM, Heller K, Wilson JP, Shepherd R, Jansen PL: **Current therapy for Crigler-Najjar syndrome type 1: report of a world registry.** *Hepatology* 1996, 24: 311-5.
- ▶ Jansen PL: **Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome.** *Eur J Pediatr* 1999, 158 S2: S89-94.
- ▶ Schmitt F, Remy S, Dariel A, Flageul M, Pichard V, Boni S, Usal C, Myara A, Laplanche S, Anegon I, Labrune P, Podevin G, Ferry N, Nguyen TH: **Lentiviral vectors that express UGT1A1 in liver and contain miR-142 target sequences normalize hyperbilirubinemia in Gunn rats.** *Gastroenterology* 2010, 139: 999-1007.
- ▶ Place E, Wenzel JE, Arumugam R, Belani K, Messinger Y: **Successful plasmapheresis for extreme hyperbilirubinemia caused by acute Epstein Barr virus.** *J Pediatr Hematol Oncol* 2007, 29: 323-6.
- ▶ Walmsley D, Alzharani K, Coke WJ, Gandhi R: **Total knee arthroplasty and Crigler-Najjar syndrome: a case report.** *Knee* 2010, 17: 252-4.
- ▶ Ahlfors CE: **Predicting bilirubin neurotoxicity in jaundiced newborns.** *Curr Opin Pediatr* 2010, 22: 129-33.

Queste raccomandazioni sono state adattate da Orphanet-Italia in collaborazione con la Dr.ssa Francesca Clementina Radio; e sono tratte dalle linee guida francesi pubblicate da Orphanet: Labrune P, Conte G, Service de régulation et d'appui de l'Agence de la biomédecine, Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU), Association Française de Crigler-Najjar: Maladie de Crigler-Najjar de type 1. Orphanet Urgences, 2012, [https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences\\_CriglerNajjarType1-frPro11260.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences_CriglerNajjarType1-frPro11260.pdf).

Data di realizzazione: luglio 2012

Data di validazione e aggiornamento: dicembre 2015

Traduzione: Martina Di Giacinto, Orphanet-Italia