

SOD Diagnostica Genetica

Le patologie caratterizzate da iperbilirubinemia, che si manifesta con ittero, presentano molteplici cause; tra queste in presenza di aumentati livelli di bilirubina indiretta la causa può essere la sindrome di Crigler-Najjar o la sindrome di Gilbert.

La **sindrome di Crigler-Najjar** (tipo I OMIM **218800**, tipo II OMIM **606785**) è una malattia ereditaria rara (Crigler-Najjar tipo I: frequenza pari a 1:1.000.000 nati). La sindrome di Crigler-Najjar è ereditata con modalità autosomica recessiva. In ogni individuo vi è una coppia di cromosomi recanti il gene UGT1A1; sono pertanto necessarie 2 mutazioni (una per ciascun cromosoma) affinché si manifesti la malattia. Gli individui con una sola mutazione sono definiti portatori sani.

E' dovuta al deficit di un enzima del fegato che prende il nome di bilirubina uridindifosfoglucuronosiltransferasi (B-UGT). Questo enzima permette la coniugazione della bilirubina con l'acido glucuronico, consentendo l'eliminazione della bilirubina attraverso la bile. La bilirubina dosata nel sangue è di tipo diretto quando coniugata con acido glucuronico, e di tipo indiretto cioè non coniugata. L'enzima viene codificato da un gene (UGT1A1) che si trova sul cromosoma 2. Sulla base dei livelli di attività enzimatica di B-UGT viene riconosciuta una malattia di Crigler-Najjar tipo I (attività enzimatica assente) e di tipo II (attività enzimatica presente ma diminuita). Alti valori di bilirubina, oltre a provocare una serie di disturbi minori, possono essere tossici per il sistema nervoso centrale: ad alte concentrazioni di tale sostanza, infatti, i neuroni subiscono danni gravi. La principale caratteristica clinica è l'ittero, specie a carico di sclere e cute, causato dall'aumento della bilirubina nel sangue (iperbilirubinemia). La sindrome di Crigler-Najjar viene sospettata nei casi di iperbilirubinemia a bilirubina indiretta, quando siano assenti altre cause di iperbilirubinemia. La diagnosi molecolare permette di identificare le mutazioni a livello del gene UGT1A1.

La **Sindrome di Gilbert** (OMIM **143500**) è un ittero ereditario dovuto al deficit parziale di bilirubina uridindifosfoglucuronosiltransferasi (B-UGT). La frequenza nella popolazione è di circa il 16%. E' caratterizzata da iperbilirubinemia non coniugata (bilirubina indiretta: 1,5-6 mg/dl). Gli indici di funzionalità epatica (GOT, GPT, □ GT), esclusa la bilirubina, sono nella norma. La Sindrome di Gilbert è benigna. L'alterazione genetica interessa il promotore del gene (UGT1A1) e comporta generalmente la presenza di 7 ripetizioni TA invece di 6 a livello del TATAbox che produce l'enzima; in una piccola percentuale dei casi l'alterazione genetica può essere una mutazione nella regione codificante del gene UGT1A1.

Analisi genica

Tipologia del campione e suo trattamento

Per effettuare la diagnosi molecolare di Sindrome di Crigler Najjar e Sindrome di Gilbert è sufficiente un prelievo di sangue periferico o di altri tessuti. La consulenza genetica è parte integrante del test e deve essere sempre eseguita.

INFORMATIVA per l'indagine genica di Sindrome Crigler Najjar e Sindrome di Gilbert

SOD Diagnostica Genetica

La diagnosi molecolare Sindrome di Crigler Najjar si basa sui seguenti metodi:

- amplificazione mediante PCR (Polymerase Chain Reaction) del TATAbox del gene UGT1A1 e separazione elettroforetica dei frammenti.
- PCR e sequenziamento diretto delle regioni codificanti del gene UGT1A1

La diagnosi molecolare Sindrome di Gilbert si basa sul seguente metodo:

- amplificazione mediante PCR (Polymerase Chain Reaction) del TATAbox del gene UGT1A1 e separazione elettroforetica dei frammenti.

La tipologia di analisi molecolare eseguita può essere diversa rispetto a quello sopraindicato a seconda dei dati emersi dalla consulenza genetica, durante la quale verranno specificati.

Per completamento dell'analisi può essere necessario eseguire l'esame sui genitori o su altri familiari.

In rarissimi casi è possibile dover ripetere il prelievo di sangue o tessuto a causa di problemi tecnici, assenza o scarsità di materiale (DNA), necessità di approfondimenti diagnostici.

E' possibile effettuare l'analisi genica anche in epoca prenatale. L'esame viene effettuato su DNA estratto da villi coriali o da amniociti tramite villocentesi o amniocentesi, dopo l'esecuzione di una consulenza genetica.

Nell'ambito delle malattie ereditarie, sia per analisi postnatali che prenatali, si eseguono studi familiari per valutare la trasmissione della malattia; questo tipo di indagine oltre ad identificare i soggetti affetti, può evidenziare casi di non paternità.

I risultati di un test genetico possono riguardare oltre al soggetto che lo ha eseguito, anche gli altri componenti del nucleo biologico, in quanto le anomalie genetiche possono essere ereditabili e/o trasmissibili.

Siti utili:

- Crigler-Najjar Italia Associazione Malati Iperbilirubinemici <http://www.ciami.it/>