

Relaciones entre la enfermedad de Crigler-Najjar y la enfermedad de Gilbert (*)

Por los Dres.:

MARCEL LELONG, D. ALAGILLE, J. COLIN
y CL. SEULE

Las relaciones entre la enfermedad de Crigler-Najjar y la colemia de Gilbert no se hallan aún lo suficientemente aclaradas.

Ambos procesos se caracterizan por una hiperbilirrubinemia de tipo no conjugado, a consecuencia de un déficit o ausencia del enzima glucuronil transferasa.

¿Se trata acaso de una sola y misma enfermedad? ¿Cómo se pueden aclarar los distintos modos genéticos de transmisión de la misma?

Se sabe que la enfermedad de Crigler-Najjar se transmite por medio de un raro gen recesivo con expresión homocigótica, mientras la enfermedad de Gilbert (colemia familiar, un síndrome no excepcional) se transmite a través de un gen dominante de penetración incompleta.

Nosotros hemos estudiado la conjugación del ácido glucurónico en el hígado de un hombre de 22 años que padecía de la enfermedad de Gilbert, así como en un lactante de 3 meses que era portador de la enfermedad de Crigler-

Najjar. También se realizó dicho estudio en ambos padres del niño que no eran consanguíneos.

La explicación que aquí establecemos ofrece una respuesta a las preguntas antes formuladas. Foulk y Butt demostraron en 1959 que la conjugación del ácido glucurónico con el mentol—y según R. Schult también con el para-amino-acetil-fenol— es normal en la enfermedad de Gilbert. En nuestro caso pudimos comprobar que es también normal la conjugación del ácido glucurónico con el cloral, el cloramfenicol y la cortisona, pudiéndose asumir por lo tanto que la perturbación enzimática en la enfermedad de Gilbert solo afecta a la glucuronil transferasa de la bilirrubina.

En la enfermedad de Crigler-Najjar se ha demostrado que la conjugación del ácido glucurónico con el mentol, el salicilato y el para-amino-acetil-fenol es patológica. En nuestro caso se comprobó el déficit de glucuronil transferasa utilizando el material obtenido por biopsia, que enviamos a Arias de Nueva York. Nosotros mismos hemos demostrado el déficit y hasta la falta de conjugación del ácido glucurónico con el cloral, el cloramfenicol y la cortisona.

Hay que subrayar un punto interesante: en el lactante que estudiamos la

(*) Presentado al 60º Congreso de Sociedades Alemanas de Pediatría celebrado en Heidelberg en 1961.

Publicado en *Monatsschrift für Kinderheilkunde*; 110:170, 1962. Versión en español del Dr. E. Alemán.

eliminación de la Bromosulfaleína era normal. Este hecho paradójico explica la posibilidad de que la Bromosulfaleína no sea excretada combinada con el ácido glucurónico.

Nosotros hemos realizado el mismo experimento en los padres del niño: la madre, clínicamente normal, no icterica, con bilirrubinemia normal, muestra un descenso marcado en la conjugación del ácido glucurónico con el cloral y la cortisona. Ella se comporta, pues, como una portadora heterocigótica de la enfermedad de Crigler-Najjar.

El padre muestra un tinte sub-ictérico crónico con una hiperbilirrubinemia no conjugada entre 1,6 y 2,0 mg.%. Su conjugación de ácido glucurónico con el cloral es normal, y casi normal con la cortisona. Así nosotros aceptamos que no es una forma heterocigótica de la enfermedad de Crigler-Najjar sino que se trata de una verdadera enfermedad de Gilbert.

El niño que padecía de la enfermedad de Crigler-Najjar nace de una madre aparentemente normal, que es sin

embargo heterocigótica y de un padre que está afecto de una verdadera enfermedad de Gilbert; ¿se puede desde este punto de vista establecer una identidad entre ambas afecciones?

Cuando se da por demostrado que en la alteración enzimática de la enfermedad de Gilbert solamente existe déficit en la *conjugación del ácido glucurónico con la bilirrubina*, se puede suponer que la enfermedad de Crigler-Najjar solo se puede distinguir por el hecho de que esta alteración se extiende a la mayoría o quizás a *todas las sustancias* que estén en relación con la conjugación hepática del ácido glucurónico.

Este modo de plantear la cuestión no puede contribuir a la solución del problema porque en último término se debe uno preguntar si no habrá más de una glucuronil transferasas. Esta pregunta solo puede responderla, a nuestro entender, el enzimólogo bajo dos condiciones: que practique la biopsia de hígado y que pueda emplear una técnica adecuada para el diagnóstico diferencial.