

2. Presanis AM, De Angelis D, Hagy A, Reed C, Riley S, Cooper BS, et al. The New York City Swine Flu Investigation Team. The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, from april to july 2009: A Bayesian analysis. *PLoS Med.* 2009;6:e1000207, doi:10.1371/journal.pmed.1000207.
3. Ministerio de Sanidad y Política Social. Vigilancia epidemiológica de los casos humanos de infección por virus pandémico (H1N1), 2009 [consultado 11/3/2010] Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/VigilanciaVirusPandemico2009.pdf>.
4. Boletín epidemiológico semanal. Sistema de vigilancia de gripe en España [consultado 11/3/2010]. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>.
5. Programa Vigilancia de la Gripe. Red Centinela Sanitaria de Castilla y León [consultado 11/3/2010]. Disponible en: http://www.salud.jcyl.es/sanidad/cm/profesionales/tkContent?pgseed=1268299692311&idContent=191192&locale=es_ES&textOnly=false.
6. O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ.* 2010;182:39–44.
7. Caprotta G, González Crotti P, Primucci Y, Alesio H, Esen A. Infección respiratoria por influenza H1N1 en cuidados intensivos de la República Argentina. *An Pediatr (Barc).* 2010;72:62–6.
8. Eiros Bouza JM, Bachiller Luque MR, Ortiz de Lejarazu R, Vega Alonso T. Prevención de la gripe en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc).* 2006;65:266–7.
9. Ortiz de Lejarazu R, Eiros Bouza JM. ¿Hacia una vacunación sistemática de la gripe? *Med Clin (Barc).* 2003;120:340–1.
10. Ministerio de Sanidad y Política Social. Información gripe A H1N1, 2009 [consultado 11/3/2010]. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/home.htm>.

J.M. Eiros*, A. Pérez-Rubio y J. Castrodeza

Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y León, Valladolid, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eirboujo@jcyl.es (J.M. Eiros).

doi:10.1016/j.anpedi.2010.03.008

Hiperbilirrubinemia neonatal prolongada asociada a una mutación del gen *UGT1A1*

Prolonged neonatal hyperbilirubinemia associated with a *UGT1A1* gene mutation

Sr. Editor:

El síndrome de Gilbert es el trastorno hereditario más frecuente del metabolismo de la bilirrubina. Se trata de una forma leve de hiperbilirrubinemia indirecta en ausencia de hemólisis y de enfermedad hepática. Descrito por primera vez en 1901, es común en la población, con mayor incidencia en varones. El diagnóstico suele realizarse de manera casual, tras una analítica sistemática, en jóvenes con ictericia leve e intermitente¹. Aunque es benigno en adultos, en recién nacidos puede producir una hiperbilirrubinemia más intensa y prolongada². Presentamos el caso de una recién nacida con ictericia no isoimmune en la que se confirmó el diagnóstico molecular del síndrome de Gilbert.

Recién nacida de sexo femenino fruto de una tercera gestación (dos abortos previos). Madre de 27 años, con grupo sanguíneo O Rh+. Destacan serologías negativas y ecografías normales congruentes con la edad gestacional. Se presenta amenaza de parto prematuro en la semana 30 y se indica tratamiento tocolítico. Inicia dinámica espontánea en la semana 37. Presentación cefálica. El parto es distócico con espátulas. El APGAR es de 8/10 y el peso de 3.340 g. Lactancia materna exclusivamente. El grupo sanguíneo de la recién nacida es O Rh+. A los 3 días de vida ingresa en la Unidad Neonatal por ictericia con valores de bilirrubina de 26 mg/dl y pérdida del 12% del peso. Se inicia fototerapia doble continua y perfusión para completar el aporte de

líquidos; se sustituye temporalmente la lactancia materna por artificial. Presenta un descenso progresivo pero muy lento de la bilirrubina con valores de 20 mg/dl a las 17 h del ingreso y de 18 mg/dl a las 40 h. Se realiza analítica de sangre y orina que descarta infección, función hepática, tiroidea, extensión de sangre periférica, reticulocitos, parámetros de hemólisis y cuerpos reductores en orina, sin obtener alteraciones. La ecografía abdominal y los potenciales evocados auditivos son normales. Tras 4 días se puede retirar la fototerapia. A las 3 semanas de vida persiste una ictericia leve con valores de bilirrubina indirecta de 11 mg/dl. Recibimos la determinación de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) que es normal, y el análisis molecular para síndrome de Gilbert, que es positivo.

El síndrome de Gilbert se debe a un déficit parcial de la glucurononjugación de la bilirrubina por reducción de la actividad de la enzima hepática uridina-difosfoglucuronosiltransferasa (*UGT1A1*)². El gen que la codifica se encuentra en el brazo largo del cromosoma 2. Las primeras mutaciones se identificaron en 1995 y la más frecuente es la inserción de 2 nucleótidos (TA) en el promotor del gen. Esto dificulta el inicio de la transcripción y reduce la actividad enzimática hasta un 30% de lo normal³.

Un 30% de la población es heterocigota y un 9% homocigota para la variante del promotor. La herencia es autosómica recesiva con penetrancia incompleta, por lo que se cree que factores ambientales influyen en la expresión del gen. A pesar de la herencia, la historia familiar no siempre está presente³.

El déficit grave de esta enzima es causante del síndrome de Crigler-Najjar, en el que la mutación produce un *stop codon* o una sustitución de aminoácidos, de manera que la enzima es ausente, sin actividad o con actividad mínima y la clínica es mucho más grave en los primeros días de vida¹.

En los recién nacidos sanos, la enzima es inmadura y no alcanza la actividad normal hasta los 3 meses. Los homocigotos para la mutación tienen mayor incidencia de

ictericia en los primeros 2 días de vida³. Varios estudios demuestran una predisposición genética para la ictericia prolongada en los alimentados con lactancia materna⁴ que estaría relacionada con un polimorfismo en el promotor de UGT1A1⁵.

Aunque se trata de un cuadro leve, si se combina con otras causas de ictericia, como las eritroenzimopatías, la clínica puede ser grave⁶. Un ejemplo serían los pacientes con déficit de glucosa 6PDH que, además, son homocigotos o heterocigotos para el síndrome de Gilbert. En las crisis hemolíticas, alcanzan mayores cifras de bilirrubina que los que no tienen la mutación⁷.

Dado que los recién nacidos presentan con frecuencia hiperbilirrubinemia no conjugada de causa multifactorial, riesgo de kernicterus y la alta prevalencia de esta mutación, debemos descartar el síndrome de Gilbert en el estudio de la ictericia persistente neonatal.

En la población general se debe evitar realizar estudios innecesarios al ser un cuadro benigno¹. Se ha descrito una mayor incidencia de efectos adversos por determinados fármacos en los que el metabolismo hepático está disminuido⁸, pero también se ha indicado que los niveles de bilirrubina indirecta ligeramente elevados de manera crónica tienen un efecto antioxidante y que las personas con genotipo Gilbert tendrían menor incidencia de determinados cánceres y en ellos, la aparición de aterosclerosis sería más tardía.

Bibliografía

1. Keren G, Mazilis A. Gilbert Syndrome presenting in a young boy, confirmed by the rifampin test. *IMAJ*. 2007;9:626–7.
2. Facchini FP, De Assis AM. Persistent neonatal hyperbilirubinemia resulting from Gilbert's syndrome in association with RhD hemolytic disease. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:421–4.
3. Radu P, Atsmon J. Gilbert's Syndrome- clinical and pharmacological implications. *IMAJ*. 2001;3:593–8.
4. Seco ML, Del Río E, Barceló MJ, Remacha A, Ginovart G, Moliner E, et al. Interés del estudio de las variantes genéticas del promotor del gen UGT1A1 en la ictericia neonatal. *An Esp Pediatr*. 2002;56:139–43.
5. Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Sawa H, Shirnada M. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics*. 2000;106:e59.
6. Zangen S, Kidron D, Gelbart T, Roy-Chowdhury N, Wang X, Kaplan M. Fatal Kernicterus in a girl deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase: A paradigm of synergistic heterozygosity. *J Pediatr*. 2009;154:616–9.
7. Kaplan M, Renbaum P, Levy-Lahad E, Hammerman C, Lahad A, Beutler E. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:12128–32.
8. Lankisch TO, Moebius U, Wehmeier M, Behrens G, Manns MP, Schmidt RE, et al. Gilbert's disease and atazanavir: From phenotype to UDP-glucuronosyltransferase haplotype. *Hepatology*. 2006;44:1324–32.

A. de la Fuente Juárez^{a,*}, X. Viñallonga Sardà^b,
E. Capdevila Cogul^a y R. Porta Ribera^a

^aServicio de Neonatología, Departamento de Pediatría, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, España

^bServicio de Pediatría Ambulatoria, Departamento de Pediatría, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: asundelafuente@hotmail.com
(A. de la Fuente Juárez).