



KERNICTERUS: SUA FORMAÇÃO E CONSEQUÊNCIAS

Ana Carolina Feitosa Pessoa¹, e-mail: ana.fessoa@souunit.com.br

Carolina Melo de Amorim², e-mail: carolina.melo00@souunit.com.br

Douglas Philipe Quintiliano Ramos³, e-mail: douglas.phillipe@souunit.com.br

Sabrina Gomes de Oliveira⁴, e-mail: sabrina.gomes@souunit.com.br

Centro Universitário Tiradentes Curso de Medicina/Alagoas, AL.

4.00.00.00-1 Ciências da Saúde 4.01.00.00-6 Medicina

RESUMO

Introdução: O Kernicterus é usado na descrição da coloração amarela patológica dos núcleos da base e no tálamo do cérebro, coloração essa que ocorre em consequência dos pigmentos de bilirrubina devido ao seu excesso na corrente sanguínea. Para tanto, esse acúmulo está principalmente associado a ausência da ação da enzima UGT1A1 (glicuroniltransferase-1A1), que interfere na conversão da bilirrubina sérica não conjugada em conjugada, levando ao aumento da bilirrubina total no sangue, colaborando para o desenvolvimento do Kernicterus, que está intimamente associado a Síndrome Crigler-Najjar tipo 1. **Objetivo:** Descrever o desenvolvimento de Kernicterus e suas consequências. **Metodologia:** Foi feita uma pesquisa no banco de dados PUBMED utilizando os descritores "liver" e "kernicterus" de forma conjunta e filtrado com textos completos e dos últimos 5 anos, no qual obtemos 13 artigos que utilizamos no resumo. **Resultados e Discussão:** A forma lipofílica da bilirrubina, também conhecida como bilirrubina não conjugada, com valores de bilirrubina sérica acima de 25mg/dL durante um longo período de tempo, tem contribuições para a toxicidades, incluindo alterações da estrutura da membrana plasmática, inibição de sistemas enzimáticos e de reações celulares (fosforilação de proteínas e de peptídeos). Por conta dessa hiperbilirrubinemia, o cérebro é parcialmente liquefeito devido a vacuolização difusa associada a neurônios com eosinofilia citoplasmática e picnose nuclear, bem como congestão vascular e distorção arquitetônica da substância cinzenta e branca do encéfalo. Ademais, está associada a Síndrome Crigler-Najjar tipo 1, sendo essa a forma mais grave da doença, que está associada ao desenvolvimento de Kernicterus, uma vez que há uma ausência quase incompleta na ação da UGT1A1, o que desencadeia o acúmulo de bilirrubina. Nesse contexto, a doença possui quatro diferentes períodos, sendo o primeiro período, com poucos dias de vida, caracterizado com sintomas inespecíficos, como hipotonia e diminuição do estado de alerta e da alimentação. Já no segundo período há um prognóstico e frequentemente desenvolve-

¹ Graduanda do curso de medicina do Centro Universitário Tiradentes - UNIT, ana.fessoa@souunit.com.br

² Graduanda do curso de medicina do Centro Universitário Tiradentes - UNIT, carolina.melo00@souunit.com.br

³ Graduando do curso de medicina do Centro Universitário Tiradentes - UNIT, douglas.phillipe@souunit.com.br

⁴ Professora do Departamento de Morfofuncional do curso de Medicina, biomédica e médica veterinária, do Centro Universitário Tiradentes – UNIT, sabrina.gomes@souunit.com.br

se em doenças neurológicas permanentes, contendo hipertonia dos músculos extensores e opistótono. O terceiro período aparece em crianças com mais de uma semana de vida e é definido por uma diminuição da hipertonia e com uma hipotonia como o sinal mais característico desse período. Por fim, o quarto período, nomeado como encefalopatia bilirrubínica crônica, inicia-se a partir do segundo ou terceiro mês e é identificado como Kernicterus propriamente dito. **Conclusão:** O Kernicterus é uma patologia grave, de desenvolvimento acelerado e com períodos bem definidos, que traz consequências danosas à vida do portador, podendo afetar o movimento extrapiramidal, com característica de distonia, coreoatetose, perda auditiva e paresia oculomotora, refletindo a topografia regional do Sistema Nervoso Central (SNC).

Palavras-chave: fígado, bilirrubina, patologia.

ABSTRACT

Introduction: Kernicterus is used to describe the pathological yellow coloration of the basal ganglia and thalamus of the brain, a coloration that occurs as a result of bilirubin pigments due to their excess in the bloodstream. Therefore, this accumulation is mainly associated with the absence of the action of the enzyme UGT1A1 (glucuronyltransferase-1A1), which interferes in the conversion of unconjugated serum bilirubin into conjugated, leading to an increase in total bilirubin in the blood, contributing to the development of Kernicterus, which it is closely associated with Crigler-Najjar Syndrome type 1. **Objective:** To describe the development of Kernicterus and its consequences. **Methodology:** A search was made in the PUBMED database using the descriptors "liver" and "kernicterus" together and filtered with full texts and from the last 5 years, in which we obtained 13 articles that we used in the abstract. **Results and Discussion:** The lipophilic form of bilirubin, also known as unconjugated bilirubin, with serum bilirubin values above 25mg/dL over a long period of time, has contributions to toxicities, including changes in the structure of the plasma membrane, inhibition of enzymatic systems and cellular reactions (phosphorylation of proteins and peptides). Because of this hyperbilirubinemia, the brain is partially liquefied due to diffuse vacuolization associated with neurons with cytoplasmic eosinophilia and nuclear pyknosis, as well as vascular congestion and architectural distortion of the gray and white matter of the brain. Furthermore, it is associated with Crigler-Najjar Syndrome type 1, which is the most severe form of the disease, which is associated with the development of Kernicterus, since there is an almost incomplete absence in the action of UGT1A1, which triggers the accumulation of bilirubin. In this context, the disease has four different periods, the first period, with a few days of life, characterized by nonspecific symptoms, such as hypotonia and decreased alertness and nutrition. In the second period, there is a prognosis and often develops into permanent neurological diseases, with hypertonia of the extensor muscles and opisthotonus. The third period appears in children older than one week of life and is defined by a decrease in hypertonia and hypotonia as the most characteristic sign of this period. Finally, the fourth period, named as chronic bilirubin encephalopathy, starts from the second or third month and is identified as Kernicterus itself. **Conclusion:** Kernicterus is a serious pathology, with accelerated development and well-defined periods, which brings harmful consequences to the patient's life, and may affect the extrapyramidal movement,

with characteristics of dystonia, choreoathetosis, hearing loss and oculomotor paresis, reflecting the regional topography of the Central Nervous System (CNS).

Keywords: liver, bilirubin, pathology.

REFERÊNCIAS

BAI, J. et al. UGT1A1-related Bilirubin Encephalopathy/Kernicterus in Adults. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, v. 000, n. 000, 11 mar. 2021

BHANDARI J;THADA PK;YADAV D. Crigler Najjar Syndrome. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965842/>>. Acesso em: 19 set. 2021.

BRITS, H. et al. The prevalence of neonatal jaundice and risk factors in healthy term neonates at National District Hospital in Bloemfontein. **African Journal of Primary Health Care & Family Medicine**, v. 10, n. 1, 12 abr. 2018.

CHEN, S. et al. Intestinal NCoR1, a regulator of epithelial cell maturation, controls neonatal hyperbilirubinemia. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 114, n. 8, p. E1432–E1440, 6 fev. 2017.

CHEN, S.; TUKEY, R. H. Humanized UGT1 Mice, Regulation of UGT1A1, and the Role of the Intestinal Tract in Neonatal Hyperbilirubinemia and Breast Milk-Induced Jaundice. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 46, n. 11, p. 1745–1755, 9 ago. 2018.

FUJIWARA, R. et al. Severe neonatal hyperbilirubinemia in Crigler-Najjar syndrome model mice can be reversed with zinc protoporphyrin. **Hepatology Communications**, v. 1, n. 8, p. 792–802, 10 ago. 2017.

OH, K. S. et al. Neonatal acute liver failure with pulmonary yellow hyaline membrane and kernicterus. **Autopsy Case Reports**, v. 11, p. e2021268, 2021.

PORRO, F. et al. Promoterless gene targeting without nucleases rescues lethality of a Crigler-Najjar syndrome mouse model. **EMBO Molecular Medicine**, v. 9, n. 10, p. 1346–1355, 27 jul. 2017.

SARAIVA, L. H. et al. Bilirubin encephalopathy (kernicterus) in an adult cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, v. 5, n. 1, p. 205511691983887, jan. 2019.

STRAUSS, K. A. et al. Crigler-Najjar Syndrome Type 1: **Pathophysiology, Natural History, and Therapeutic Frontier. Hepatology**, v. 71, n. 6, p. 1923–1939, 5 fev. 2020.

TRIPATHI N;JIALAL I. Conjugated Hyperbilirubinemia. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965843/>>. Acesso em: 19 set. 2021.

VALMIKI, S. et al. A case report of a novel 22 bp duplication within exon 1 of the UGT1A1 in a Sudanese infant with Crigler-Najjar syndrome type I. **BMC Gastroenterology**, v. 20, n. 1, 6 mar. 2020.

VAN DER SCHOOR, L. W. E. et al. Potential of therapeutic bile acids in the treatment of neonatal **Hyperbilirubinemia. Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 27 maio 2021.